DERIVADOS DE PIRROLIDINONA COMO INHIBIDORES DE QUINASA INDUCTORA DE NF-κB

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio en la solicitud de patente provisional de los EE. UU. núm. 63/364.549, presentada el 11 de mayo de 2022, cuya descripción completa se incorpora en la presente descripción como referencia.

CAMPO

La presente descripción se relaciona con el campo de la química y la medicina. Más particularmente, la presente descripción se relaciona con inhibidores de quinasa inductora de NF-κB y su uso en el tratamiento médico.

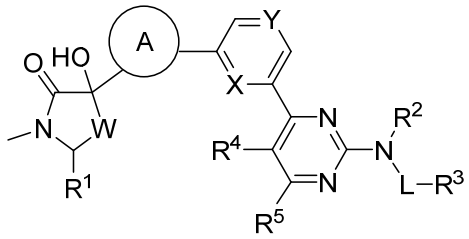
ANTECEDENTES

La quinasa inductora de NF-κB (NIK) es un factor de transcripción de serina/treonina quinasa que regula la expresión de diversos genes implicados en trastornos de respuesta inmunitaria. Debido a este papel regulador del sistema inmunitario, la inhibición de NIK bloquea varias vías corriente abajo que producen moléculas inflamatorias. La validación clínica con productos biológicos ha confirmado un papel clave para varias vías dependientes de NIK en enfermedades autoinmunitarias. Ver, p. ej., S. V. Navarra, *et al.*, *The Lancet*, 2011;377(9767):721-31. Una forma de mitigar o eliminar los efectos adversos asociados con la actividad de NIK es aumentar la inhibición de NIK.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar inhibidores de NIK efectivos que puedan ser usados para tratar diversas enfermedades.

SUMARIO

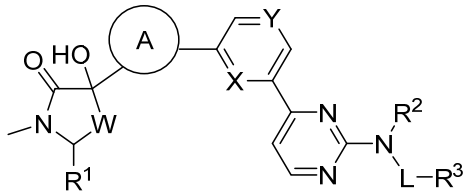
La presente solicitud describe, entre otros, un compuesto de la Fórmula I':



(I'),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A, W, X, Y, R^1, R^2, L, R^3, R^4, y R^5 se definen en la presente descripción.

La presente solicitud también describe un compuesto de la Fórmula I:



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A, W, X, Y, R^1, R^2, L, y R^3 se definen en la presente descripción.

La presente solicitud describe también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente solicitud también describe un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de NIK, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita dicho tratamiento una cantidad efectiva de (i) un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o un portador farmacéuticamente aceptable de este, o (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de NIK se selecciona del grupo que consiste en trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, cánceres, trastornos metabólicos y osteoporosis. En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de NIK se selecciona de lupus eritematoso sistémico ("SLE"), artritis reumatoide ("AR"), síndrome de Sjogren, nefritis lúpica, enfermedad inflamatoria intestinal ("IBD"), vasculitis asociada a ANCA, miositis, enfermedades asociadas a IgG4, penfigoide bulloso, trastornos del espectro de la neuromielitis óptica ("NMOSD"), dermatitis atópica "AD"), hidradenitis supperativa ("HS"), esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica ("NASH"), cirrosis biliar primaria, leucemias, linfomas, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, obesidad, diabetes, lesión renal aguda, IgAN, nefropatía poliquística autosómica dominante ("ADCKD"), nefropatía membranosa, osteoporosis, resorción ósea (periodontitis), esclerosis múltiple ("MS"), púrpura trombocitopénica inmunitaria, trasplante, miastenia gravis, esclerodermia, miositis, enfermedades asociadas a IgG4, y penfigoide bullosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La descripción de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos o lo similar que se ha incluido en la presente descripción es para el propósito de proporcionar el contexto para la presente descripción. Tal descripción no es una admisión de que cualquiera o todos estos asuntos formen parte de la técnica anterior con respecto a cualquier invención descrita o reivindicada.

La quinasa inductora de NF-κB (denominada NIK, también conocida como MAP3K14) es un regulador e impulsor de la cascada de NIK no canónica y, por lo tanto, representa una diana interesante para la intervención terapéutica. Las modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con compuestos que inhiben la NIK y composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. Los compuestos descritos en la presente descripción y las composiciones farmacéuticas de estos son útiles para prevenir o tratar enfermedades tales como trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunitarios.

La activación transcripcional dependiente de NIK es una vía de señalización estrechamente controlada a través de eventos secuenciales que incluyen la fosforilación y degradación de proteínas. En una vía de activación de NIK, conocida como una vía no canónica, la activación se realiza mediante la fosforilación del complejo catalítico subunidad IKKα, lo que provoca la proteólisis parcial del producto génico p100, que libera la proteína de unión al ADN p52 que después se heterodimeriza con otra proteína RelB de unión al ADN, se transloca al núcleo y media la expresión génica. La vía no canónica se activa mediante ligandos tales como ligandos de CD40, factor activador de células B (BAFF), ligandos del receptor β de linfoxina, citocina de inductor débil de apoptosis relacionado con

TNF (TWEAK), y activador receptor del ligando kappa-B del factor nuclear (RANKL), también conocido como miembro 11 de la superfamilia del ligando del factor de necrosis tumoral (TNFSF11). La NIK ha demostrado ser necesaria para la activación de la vía mediante estos ligandos (S.-C. Sun, *Nat Rev Immunol.* 2017, 17(9), 545-558). Debido a su papel, la expresión de NIK está estrechamente regulada. Bajo condiciones normales no estimuladas, los niveles de proteína de NIK son muy bajos. Esto se debe a su interacción con 3 baculovirus que contienen repeticiones IAP3 (BIRC3, también conocido como CIAP2) y un rango de factores asociados al receptor de TNF (TRAF2 y TRAF3), que son ubiquitina ligasas y dan como resultado la degradación de NIK. Se cree que cuando la vía no canónica se estimula mediante ligandos en condiciones patológicas/anormales, los receptores activados compiten ahora por los TRAF, disociando los complejos TRAF-BIRC3-NIK y, por lo tanto, aumentando los niveles de NIK (para un análisis más detallado de este antecedente, ver, por ejemplo, S.-C. Sun (citado anteriormente) y Thu and Richmond, *Cytokine Growth F. R.* 2010, *21*, 213-226). NIK desempeña un papel que prohíbe los trastornos de respuesta inmunitaria, por lo que un aumento en el nivel de NIK es indeseable, y una forma de mitigar o eliminar el efecto adverso asociado con tal aumento es la inhibición de NIK.

BAFF/BAFF-R es una diana terapéutica clínicamente validada cuya inhibición se considera beneficiosa para el tratamiento sistémico del lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés). Belimumab (anticuerpo anti-BAFF) se ha aprobado para tratar pacientes con SLE positivos en suero (S. V. Navarra, *et al.*, *The Lancet*, 2011;377(9767):721-31). La vía CD40L/CD40 desempeña un papel clave en la activación de células B dependientes de T, la maduración de células dendríticas y la inflamación/inmunidad tisular (R. Elgueta, *et al*., *Immunol. Rev*. 2009;229(1):152-72). El

anticuerpo anti-CD40L ha demostrado eficacia prometedora en estudios clínicos de fase 2 en pacientes con SLE (P.I. Sidiropoulos and D.T. Boumpas, *Lupus* 2004 May;13(5):391-7). Los ratones que carecen de NIK (R. Shinkura, *et al.*, *Nature Genetics* 1999;22(1):74-7; H. D. Brightbill, *et al.*, *J Immunol.* 2015;195(3):953-64) o inactivación condicional de NIK (H. D. Brightbill, *et al.*, *J Immunol*. 2015;195(3):953-64) o pacientes humanos que portan mutaciones del gen NIK (K. L. Willmann, *et al.*, Nature Comm. 2014;5:5360) mostraron deficiencia en vías de activación no canónicas de NIK tales como vía de BAFF y CD40L, linfocitos B reducidos en sangre periférica, y órganos linfoides y respuestas de anticuerpos dependientes de linfocitos T inferiores que respaldan NIK como diana terapéutica para SLE.

La NIK se ha caracterizado como "importante en los componentes inmunitarios y destructivos óseos de la artritis inflamatoria y representa una posible diana terapéutica para estas enfermedades". K. Aya, *et al*. (*J. Clin. Invest*. 2005, *115*, 1848-1854). Los ratones que carecen de NIK funcional no tienen ganglios linfáticos periféricos, células B y T defectuosas, ni un activador receptor deteriorado de la osteoclastogénesis estimulada por ligando de NIK. K. Aya, *et al*. (*J. Clin. Invest*. 2005, *115*, 1848-1854) investiga el papel de NIK en modelos murinos de artritis inflamatoria usando ratones NIK–/–. El modelo de artritis de transferencia de suero fue iniciado por anticuerpos preformados y solo requirió sistemas de complemento y neutrófilos intactos en los recipientes. Si bien los ratones NIK–/– tenían inflamación equivalente a los controles NIK+/+, Ada, *et al*., (citado anteriormente) mostraron significativamente menos osteoclastogénesis periarticular y menos erosión ósea. En contraste, los ratones NIK–/– fueron completamente resistentes a la artritis inducida por antígeno (AIA), que requiere la presentación de antígeno intacto y la función de linfocitos, pero no ganglios linfáticos. Adicionalmente, la transferencia de

esplenocitos NIK+/+ o células T a ratones Rag2–/– confirió la susceptibilidad a AIA, mientras que la transferencia de células NIK-/– no lo hizo. Los ratones NIK–/– también fueron resistentes a una forma genética y espontánea de artritis, generada en ratones que expresan tanto el receptor de linfocitos T KRN como H-2g7. Los ratones transgénicos se usaron con la expresión del linaje de OC de NIK que carece de su dominio de unión TRAF3 (NT3) para demostrar que la activación constitutiva de NIK impulsa la osteoclastogénesis y resorción ósea mejoradas, tanto en condiciones basales como en respuesta a estímulos inflamatorios. Ver Aya, *et al*., citado anteriormente. Además, la activación constitutiva de NIK impulsa la osteoclastogénesis y la resorción ósea mejoradas, tanto en condiciones basales como en respuesta a estímulos inflamatorio. (C. Yang, *et al., PLoS ONE* 2010, *5(11)*: e15383, doi:10.1371/journal.pone.0015383).

NIK también es una diana terapéutica para otros ligandos receptores de BAFF, CD40L o linfotoxina β dirigidos a trastornos autoinmunitarios tales como el síndrome de Sjogren (J. Groom, *et al*., *J. Clin. Invest*. 2002;109(1):59-68) y glomerulonefritis lúpica proliferativa (D.T. Boumpas, et al., *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(3):719-27).

Definiciones

A menos que se definan de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado como lo entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. De cualquier otra manera, ciertos términos usados en la presente descripción tienen los significados tal como se exponen en la descripción.

Debe destacarse que, como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usan en la presente descripción, los términos “que incluye”, “que contiene” y “que comprende” se usan en la presente descripción en un sentido abierto, no limitante.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas expresiones cuantitativas que se dan en la presente descripción no se califican con el término “aproximadamente”. Se entiende que, cuando se usa el término “aproximadamente”, de forma explícita o no, las cantidades dadas en la presente se refieren al valor real dado y también se refieren a la aproximación a tal valor dado que se podría inferir razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la técnica, que incluye equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

El término “administrar”, con respecto a los métodos de la presente descripción, significa un método para prevenir, tratar o mejorar terapéuticamente o profilácticamente un síndrome, trastorno o enfermedad como se describe en la presente descripción al usar un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición de este, o un medicamento de este. Tales métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una composición de este, o un medicamento de este, en diferentes momentos durante el transcurso de una terapia o concurrentemente o secuencialmente como una terapia de combinación.

El término “sujeto” se refiere a un paciente, que puede ser un animal, preferentemente un mamífero, con mayor preferencia un ser humano, que será o que se ha

tratado mediante un método de acuerdo con una modalidad de la solicitud. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitarse a, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayos, primates no humanos (NHP, por sus siglas en inglés) tales como monos o simios, seres humanos, etc., más particularmente, un ser humano.

El término ‘‘cantidad terapéuticamente efectiva’’ o ‘‘cantidad efectiva’’ significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que genera la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano, que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye prevenir, tratar o mejorar los síntomas de un síndrome, trastorno o enfermedad que se trata.

Como se usa en la presente descripción, el término ‘‘tratamiento’’ o ‘‘tratar’’ se define como la aplicación o administración de un agente terapéutico, es decir, un compuesto de la presente descripción (solo o en combinación con otro agente farmacéutico), a un paciente, o la aplicación o administración de un agente terapéutico a un tejido o línea celular aislada de un paciente (p. ej., para aplicaciones de diagnóstico o *ex vivo*), que tiene un trastorno o enfermedad como se describe en la presente descripción, un síntoma de este; o el potencial de desarrollar tal trastorno o enfermedad, donde el propósito de la aplicación o administración es curar, sanar, paliar, aliviar, alterar, remediar, recuperar, mejorar o afectar el trastorno o enfermedad, sus síntomas o el potencial de desarrollar dicho trastorno o enfermedad. Tales tratamientos pueden adaptarse o modificarse específicamente, en base al conocimiento obtenido a partir del campo de la farmacogenómica.

Como se usa en la presente descripción, el término ‘‘prevenir’’ o ‘‘prevención’’ significa que no había trastorno o desarrollo de la enfermedad si ninguno había ocurrido o que no se habían producido trastornos o desarrollo de las enfermedades adicionales si ya

se habían desarrollado los trastornos o la enfermedad. Se considera también la capacidad de uno para evitar algunos o todos los síntomas asociados con el trastorno o la enfermedad.

El término "$C_{(a-b)}$" (en donde *a* y *b* son enteros que se refieren a un número designado de átomos de carbono) se refiere, por ejemplo, a un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi o cicloalquilo o a la porción alquilo de un radical, en donde el alquilo aparece como la raíz del prefijo que contiene de *a* a *b* átomos de carbono inclusive. Por ejemplo, $C_{(1-4)}$ indica un radical que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

El término "alquilo" es un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquilo (C_1-C_{12})), de 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquilo(C_1-C_6)), de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo(C_1-C_4)), o de 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alquilo(C_1-C_3)). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me,-CH_3), etilo (Et,-CH_2CH_3), 1-propilo (*n*-Pr, *n*-propil, -$CH_2CH_2CH_3$), isopropilo (*i*-Pr, *i*-propil, -CH (CH_3)$_2$, 1)-butil(*n*-bu, *n*-butil,-$CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-butil (-bu,-butil,-$CH(CH_3)CH_2CH_3$)*terc*-butil(-bu,-butil, -$CH(CH_3)_3$),1-pentil(*n*-pentil,-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentil(-CH(CH (CH_3)$CH_2CH_2CH_3$), neopentilo (-CH_2C (CH_3)$_3$), 1-hexil (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexil (-$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), heptilo (-$(CH_2)_6CH_3$), octilo (-$(CH_2)_7CH_3$), 2,2,4-trimetilpentilo (-$CH_2C(CH_3)_2CH_2CH(CH)_3)_2$), nonilo (-$(CH_2)_8CH_3$), decilo (-$(CH_2)_9CH_3$), undecilo (-$(CH_2)_{10}CH_3$), y dodecilo (-$(CH_2)_{11}CH_3$). En una modalidad, alquilo se refiere a alquilo $C_{(1-6)}$. En otra modalidad, alquilo se refiere a alquilo $C_{(1-4)}$. En otra modalidad, alquilo se refiere a alquilo $C_{(1-3)}$.

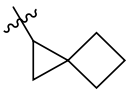
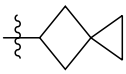
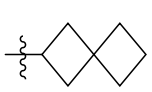
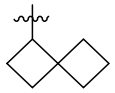
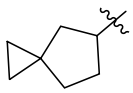
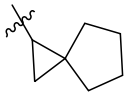
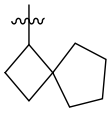
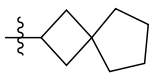
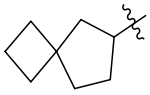
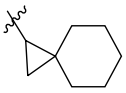
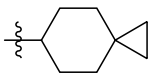
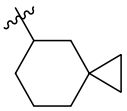
El término "alquileno" se refiere a una entidad de hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado derivado de un alcano que tiene de 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alquileno (C_1-C_{12})), 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquileno (C_1-C_6)), de 1 a 4 átomos

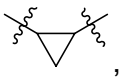
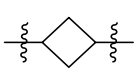
de carbono (es decir, alquileno (C_1-C_4)) o de 1 a 3 átomos de carbono (es decir, alquileno (C_1-C_3)). Los ejemplos de grupos alquilenos incluyen, pero no se limitan a, metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2CH_2-), -$C(CH_3)H$-, propileno (-$CH_2CH_2CH_2$-), isopropileno (-$CH(CH_3)CH_2$-), y -$CH_2CH(CH_3)$-. En una modalidad, alquileno se refiere a alquileno $C_{(1-4)}$. En otra modalidad, alquileno se refiere a alquileno $C_{(1-2)}$.

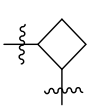
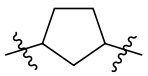
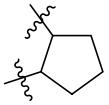
El término ‘‘halo’’ o ‘‘halógeno’’ se refiere a bromo (-Br), cloro (-Cl), fluoro (-F) o yodo (-I). En una modalidad, halo se refiere a fluoro.

El término ‘‘haloalquilo’’ se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 4 átomos de carbono, o de 1 a 3 átomos de carbono en la cadena sustituidos opcionalmente por uno o más H con halo. Los ejemplos de grupos ‘‘haloalquilo’’ incluyen trifluorometilo (CF_3), difluorometilo (CF_2H), monofluorometilo (CH_2F), pentafluoroetilo (CF_2CF_3), tetrafluoroetilo ($CHFCF_3$), monofluoroetilo (CH_2CH_2F), trifluoroetilo (CH_2CF_3), tetrafluorotrifluorometiletilo (-$CF(CF_3)_2$) y grupos que, según la experiencia en la técnica y las enseñanzas provistas en la presente descripción, se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. En una modalidad, haloalquilo se refiere a haloalquilo $C_{(1-6)}$. En otra modalidad, haloalquilo se refiere a haloalquilo $C_{(1-4)}$. En otra modalidad, alquilo se refiere a haloalquilo $C_{(1-3)}$.

El término ‘‘cicloalquilo’’ se refiere a un sistema de anillo de carbono totalmente insaturado o parcialmente insaturado o saturado que tiene, por ejemplo, 3 a 10 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo $C_{(3-10)}$), 3 a 8 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo $C_{(3-8)}$), o 3 a 6 átomos de carbono (es decir, cicloalquilo $C_{(3-6)}$), en donde el sistema de anillo cicloalquilo tiene un solo anillo o múltiples anillos en una configuración fusionada,

espirocíclica o en puente. Los cicloalquilo monocíclicos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Algunos grupos cicloalquilo pueden existir como espirocicloalquilos, en donde dos anillos cicloalquilo se fusionan a través de un único átomo de carbono; por ejemplo y sin limitación, un ejemplo de un grupo espiropentilo es  ; por ejemplo y sin limitación, los ejemplos de grupos espirohexilo incluyen  ,  , y  ; por ejemplo y sin limitación, los ejemplos de grupos cicloheptilo incluyen  ,  ,  , y  ; por ejemplo y sin limitación, ejemplos de grupos ciclooctilo incluyen  ,  ,  ,  ,  , y  . En una modalidad, cicloalquilo se refiere a cicloalquilo $C_{(3-10)}$. En otra modalidad, cicloalquilo se refiere a cicloalquilo $C_{(3-8)}$. En otra modalidad, cicloalquilo se refiere a cicloalquilo $C_{(3-6)}$.

El término “cicloalquileno” se refiere a un sistema de anillo de carbono divalente saturado o todo parcialmente insaturado derivado de un cicloalcano que tiene, por ejemplo, de 3 a 10 átomos de carbono (es decir, cicloalquileno $C_{(3-10)}$), 3 a 8 átomos de carbono (es decir, cicloalquileno $C_{(3-8)}$), o 3 a 6 átomos de carbono (es decir, cicloalquileno $C_{(3-6)}$), en donde el sistema de anillo cicloalquilo tiene un anillo único o múltiples anillos en una configuración fusionada, espirocíclica o en puente. Los ejemplos de grupos alquileno incluyen, pero no se limitan a,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , y  . En una modalidad, cicloalquileno se refiere a cicloalquileno $C_{(3-10)}$. En otra modalidad, cicloalquileno se refiere a cicloalquileno $C_{(3-8)}$. En otra modalidad, cicloalquilo se refiere a cicloalquileno $C_{(3-6)}$.

El término "arilo", a menos que se establezca otra cosa, se refiere a un grupo hidrocarbonado poliinsaturado, normalmente aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están fusionados entre sí o unidos covalentemente. El término aromático es muy conocido para una persona experta en la técnica y designa sistemas conjugados cíclicamente de 4n + 2 electrones, es decir, con 6, 10, 14, etc. π-electrones (regla de Hückel). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracenilo. En una modalidad, arilo se refiere a arilo $C_{(6-10)}$. En otra modalidad, arilo se refiere a fenilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un único anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene de 3 a 12 miembros del anillo, de 3 a 10 miembros del anillo, de 3 a 8 miembros del anillo, o de 3 a 6 miembros del anillo y que contiene átomos de carbono y al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona del grupo que consiste en N, O y S. Los términos "heterociclilo" y "heterocicloalquilo" incluyen ésteres cíclicos (p. ej., lactonas) y amidas cíclicas (p. ej., lactamas). Los heterociclos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y tiomorfolinilo. A menos que se especifique de otra manera, el grupo heterociclilo se enlaza a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable. En una modalidad, heterociclilo se refiere a heterociclilo de 3 a 10

miembros. En otra modalidad, heterociclilo se refiere a heterociclilo de 3 a 8 miembros. En otra modalidad, heterociclilo se refiere a heterociclilo de 3 a 6 miembros.

Como se usa en la presente descripción, el término ‘‘sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos’’ se refiere a un sistema de anillo espiropolicíclico, policíclico fusionado, o policíclico en puente saturado o parcialmente saturado que tiene de 5 a 12 miembros del anillo (o de 7 a 12 miembros del anillo o de 7 a 10 miembros del anillo) y que contiene átomos de carbono y de 1 a 7 heteroátomos, 1 a 5 heteroátomos, 1 a 4 heteroátomos o 1 a 3 heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O y S. El sistema de anillos puede incluir un anillo completamente aromático; sin embargo, al menos otro anillo en el sistema de anillos policíclicos debe estar saturado o parcialmente saturado. En algunas modalidades, el término se refiere a un sistema de anillo bicíclico fusionado. En algunas modalidades, el término se refiere a un sistema de anillo bicíclico fusionado en donde uno de los anillos es un anillo aromático. El término incluye ésteres cíclicos (p. ej., lactonas) y amidas cíclicas (p. ej., lactamas). Los ejemplos no limitantes de sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos incluyen 3-oxabiciclo[3.1.0] hexilo, indolinilo, 6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta [b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazolilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo, 3-metil-6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazinilo y 6,7- dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-onilo. A menos que se indique lo contrario, el sistema de anillo bicíclico o tricíclico está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado

una estructura estable. En una modalidad, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos se refiere a un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos. En otra modalidad, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos se refiere a un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos. En otra modalidad, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos se refiere a un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo de arilo monocíclico o bicíclico que contiene 5 a 12 miembros de anillo, 5 a 10 miembros de anillo o 5 a 6 miembros de anillo y que contiene átomos de carbono y de 1 a 5 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos o 1 a 2 heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Dentro del término heteroarilo se incluyen anillos aromáticos de 5 o 6 miembros en donde el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro que es un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, en algunas modalidades, el anillo de heteroarilo contiene un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, hasta 3 nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 miembros, en algunas modalidades, el anillo de heteroarilo contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Para el caso en donde el anillo de 6 miembros tiene 3 nitrógenos, como máximo 2 átomos de nitrógeno son adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo,

indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, pirazolopiridinilo y pirazolopirimidinilo. Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de grupos de heteroarilos enumerados no son exhaustivos y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos. A menos que se especifique de otra forma, el heteroarilo se enlaza a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable. En una modalidad, heteroarilo se refiere a heteroarilo de 5 a 10 miembros. En otra modalidad, heteroarilo se refiere a heteroarilo de 5 a 8 miembros. En otra modalidad, heteroarilo se refiere a heteroarilo de 5 a 6 miembros. En otra modalidad, heteroarilo se refiere a heteroarilo de 5 miembros.

El término ‘‘sustituido’’ significa que el grupo o entidad especificado tiene uno o más sustituyentes. El término ‘‘no sustituido’’ significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. El término ‘‘opcionalmente sustituido’’ significa que el grupo especificado no es sustituido o es sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término ‘‘sustituido’’ se usa para describir un sistema estructural, significa que la sustitución ocurre en cualquier posición de valencia permitida en el sistema.

Cuando los compuestos descritos en la presente descripción tienen al menos un estereocentro, pueden existir en consecuencia como enantiómeros o diastereómeros. Se entiende que tales isómeros y mezclas de estos se incluyen dentro del alcance de la presente descripción.

Los ‘‘diastereoisómeros’’ son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

Los “enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla “racémica” es una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros. Una mezcla “escalémica” de enantiómeros es la mezcla de enantiómeros en una relación distinta de 1:1.

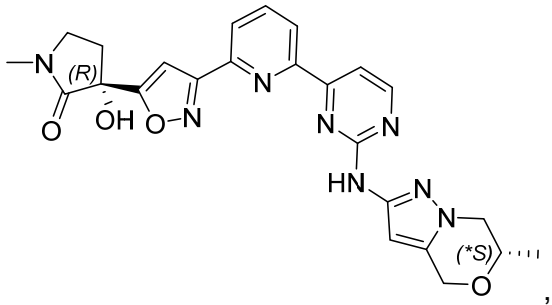
Cuando los procedimientos de preparación de los compuestos de la descripción producen una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por medio de técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, una mezcla escalémica, o los enantiómeros individuales pueden prepararse ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus componentes enantiómeros mediante técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos mediante la formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como (-)-di-*p*-toluoil-D-ácido tartárico y/o (+)-di-*p*-toluoil-L-ácido tartárico seguido de cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricos, seguida de la separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse con el uso de un vial para HPLC o SFC en columna quiral. En algunos casos pueden existir rotámeros de compuestos que son observables mediante la ^{1}H NMR, lo que da lugar a multipletes complejos y a la integración de picos en el espectro de ^{1}H NMR.

La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Los centros quirales, de los cuales se conocen las configuraciones absolutas, se etiquetan con los prefijos *R* y *S*, asignados por el procedimiento de regla de secuencia estándar, y precedidos cuando es necesario por los localizadores

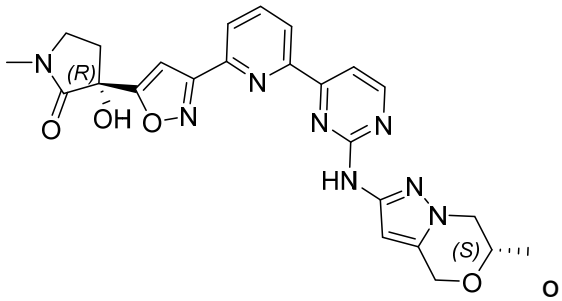
apropiados (*Pure & Appl. Chem*. 45, 1976, 11–30). Ciertos pares de enantiómeros y diastereómeros se presentan juntos en los ejemplos. Estos enantiómeros/diastereómeros pueden designarse en el siguiente método sintético y caracterizarse como enantiómero 1 o enantiómero 2 (o, alternativamente, diastereómero 1 o diastereómero 2). La presentación de estereoisómeros de esta manera transporta la preparación separada o aislamiento de los compuestos como enantiómeros o diastereómeros únicos puros en el (los) estereocentro(s) identificado(s). Sin embargo, a menos que se especifique de cualquier otra manera, cuando se presenta un único enantiómero (o diastereómero) puro junto con el enantiómero único (o diastereómero) puro correspondiente en los ejemplos de la presente descripción, el orden en que se presentan las estructuras químicas/nombres IUPAC no corresponde necesariamente al orden en el que se enumeran los números del ejemplo. A manera de ejemplo, en donde los enantiómeros R y S de un compuesto se presentan lado a lado bajo el título "Ejemplo X y Ejemplo Y", entonces el Ejemplo X puede ser el enantiómero R o el enantiómero S, y el Ejemplo Y es el enantiómero opuesto, independientemente del orden en el que se presentan los nombres IUPAC o estructuras químicas de los compuestos, a menos que se especifique de cualquier otra manera en el método y la caracterización siguiente.

Algunos ejemplos contienen estructuras químicas representadas o etiquetadas como (**R*) o (**S*). Cuando (**R**) o (**S*) se usa en el nombre de un compuesto o en la representación química del compuesto, se pretende transmitir que el compuesto es un isómero simple puro en ese estereocentro; sin embargo, no se ha establecido la configuración absoluta de ese estereocentro. Por lo tanto, un compuesto designado como (**R*) se refiere a un compuesto que es un único isómero puro en ese estereocentro con una configuración absoluta de (*R*)

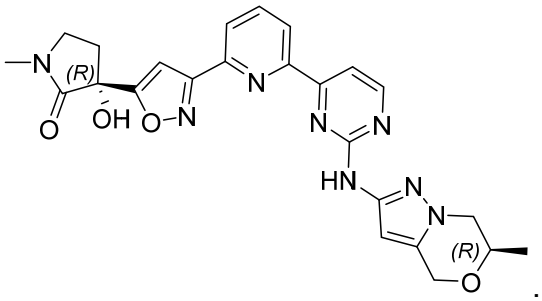
o (*S*), y un compuesto designado como (**S*) se refiere a un compuesto que es un único isómero puro en ese estereocentro con una configuración absoluta de (*R*) o (*S*). Por ejemplo, (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3- (3- (6- (2- (((**S*) -6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo [5,1-*c*] [1,4] oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona:



, se refiere a un compuesto que es:



o

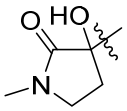
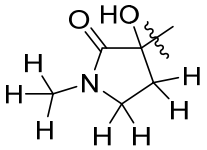
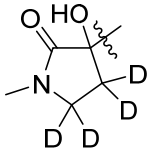
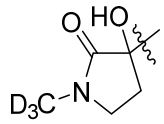


.

Los centros estereogénicos pseudoasimétricos se tratan de la misma manera que centros quirales, pero se les asigna símbolos en minúscula, *r* o *s* (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1982**, *21*, 567–583).

Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos descritos en la presente descripción, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede lograrse mediante grupos de protección convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in

Organic Chemistry (Grupos de protección en química orgánica), ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente, por medio del uso de métodos conocidos en la técnica.

Además, se pretende que dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando se menciona con relación a un compuesto de la descripción, o sal farmacéuticamente aceptable de este, comprenderá todos los isótopos y mezclas isotópicas del elemento, ya sean de origen natural o producidos sintéticamente, ya sean con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno o "H" incluye dentro de su alcance ^{1}H, ^{2}H (*es decir*, deuterio o D), y ^{3}H (es decir, tritio o T). En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción incluyen un isótopo de ^{2}H (*es decir*, deuterio). A manera de ejemplo, el grupo denotado alquilo $-C_{(1-6)}$ incluye no solo $-C^{1}H_3$, pero también $C^{1}HD_2$, $C^{1}H_2D$, CD_3 y otras formas isotópicas; no sólo $C^{1}H_2C^{1}H_3$, pero también $C^{1}HDC^{1}HD_2$, $C^{1}HDC^{1}H_2D$, $C^{1}H_2C^{1}H_3$, CD_2CD_3, *etc*. De la misma manera, donde los átomos de hidrógeno no explícitos están presentes en una estructura química, esos átomos de hidrógeno pueden ser ^{1}H, ^{2}H (es decir, deuterio o D), o ^{3}H (es decir, tritio o T). A manera de ilustración, el grupo  o  también abarca  ,  , etc. De igual manera, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C y ^{15}O y ^{16}O y ^{17}O y ^{18}O. Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radiomarcados

de la descripción pueden incluir un isótopo radiactivo seleccionado del grupo que comprende ^{3}H, ^{11}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{122}I, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br y ^{82}Br. En algunas modalidades, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^{3}H, ^{11}C y ^{18}F.

La referencia a un compuesto en la presente descripción significa una referencia a uno cualquiera de: (a) la forma realmente enunciada de dicho compuesto, y (b) cualquiera de las formas de dicho compuesto en el medio en el cual el compuesto se considera cuando se nombra. Por ejemplo, la referencia en la presente descripción a un compuesto tal como R-COOH, abarca la referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, $R\text{-}COOH_{(s)}$, $R\text{-}COOH_{(sol)}$, y $R\text{-}COO^{-}{}_{(sol)}$. En este ejemplo, $R\text{-}COOH_{(s)}$ se refiere al compuesto sólido, como si pudiera estar, por ejemplo, en una tableta o alguna otra preparación o composición farmacéutica sólida; $R\text{-}COOH_{(sol)}$ se refiere a la forma no disociada del compuesto en un solvente; y $R\text{-}COO^{-}{}_{(sol)}$ se refiere a la forma disociada del compuesto en un solvente, tal como la forma disociada del compuesto en un ambiente acuoso, ya sea que tal forma disociada se derive de R-COOH, de una sal de este, o de cualquier otra entidad que produzca $R\text{-}COO^{-}$ tras la disociación en el medio que es considerado. En otro ejemplo, una expresión como ‘‘exponer una entidad al compuesto de la fórmula R-COOH’’ se refiere a la exposición de tal entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tal exposición se lleva a cabo. En otro ejemplo, una expresión como ‘‘hacer reaccionar una entidad con un compuesto de la fórmula R-COOH’’ se refiere a la reacción de (a) esa entidad en la(s) forma(s) química(s) relevante(s) de esa(s)entidad(es) que existe(n) en el medio en que tal reacción se lleva a cabo, con (b) la(s) forma(s) química(s) relevante(s)s del compuesto R-COOH que existe(n) en el medio en el que esa reacción se lleva a cabo. A este respecto, si tal entidad está, por ejemplo,

en un ambiente acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en tal mismo medio y, por lo tanto, la entidad se expone a especies tales como $R\text{-}COOH_{(ac)}$ y/o $R\text{-}COO^{-}{}_{(ac)}$, donde el subíndice "(ac)" significa "acuosa" de acuerdo con su significado convencional de química y bioquímica. Un grupo funcional de ácidos carboxílicos se escogió en estos ejemplos de nomenclatura; esta elección no pretende ser una limitación, sino solamente una ilustración. Se entiende que pueden proporcionarse ejemplos análogos en términos de otros grupos funcionales, que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, miembros básicos del nitrógeno, como los que se encuentran en las aminas, y cualquier otro grupo que interactúa o se transforma de acuerdo con las maneras conocidas en el medio que contiene el compuesto. Tales transformaciones e interacciones incluyen, pero no se limitan a, la disociación, asociación, tautomería, solvólisis, que incluye la hidrólisis, solvatación, que incluye la hidratación, protonación, y desprotonación. No se proporcionan más ejemplos en este sentido en la presente descripción debido a que estas transformaciones e interacciones en un medio dado son de conocimiento de los expertos en la técnica.

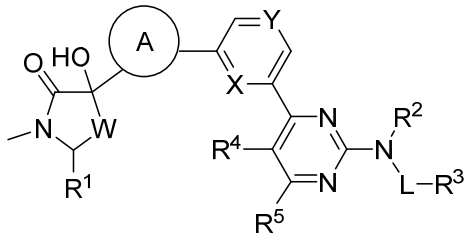
El término "farmacéuticamente aceptable" significa que está aprobado o puede ser aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países que no son los Estados Unidos, o que está enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para usar en animales y, más particularmente, en seres humanos.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un ácido o base libre de un compuesto descrito en la presente descripción que es no tóxico, biológicamente tolerable, o biológicamente adecuado de alguna otra manera para su administración al sujeto. Debe tener la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Ver,

generalmente, G.S. Paulekuhn, *et al*., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", *J. Med. Chem*., **2007**, 50:6665–72, S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", *J Pharm Sci*., **1977**, 66:1-19, y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, **2002**. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son aquellas sales farmacéuticamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de pacientes, sin causar toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida. Un compuesto de la descripción puede poseer un grupo suficientemente acídico, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y reaccionar de manera acorde con varias bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Compuestos de la descripción

La presente solicitud describe un compuesto de la Formula I':



(I'),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -alquilo $C_{(1-4)}$;

W es CH_2, CHF, CF_2, o CHR^W;

X es N, C-H, o C-R^X;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^W es -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^X es halo, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, o -alquilo $C_{(1-4)}$-O-alquilo $C_{(1-4)}$;

R^Y es halo, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, o -alquilo $C_{(1-4)}$-O-alquilo $C_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$; o en donde R^W y R^1 se toman junto con los átomos de carbono al que se unen para formar un cicloalquilo $C_{(3-5)}$;

R^2 es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-4)}$;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ y -cicloalquileno $C_{(3-6)}$ están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-3)}$, -haloalquilo $C_{(1-3)}$, -cicloalquilo $C_{(3-5)}$, y -Oalquilo $C_{(1-3)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -C(O)N(R^{N3})(R^{N4}), en donde el -alquilo $C_{(1-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a cinco grupos R^{3x};

cada R^{3x} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-8)}$, -haloalquilo $C_{(1-8)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-8)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-8)}$, -

Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-8)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-8)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-8)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-8)}$, -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-8)}$, -alquilo $C_{(0-8)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-8)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-8)}$, -haloalquilo $C_{(1-8)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-8)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-8)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-8)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ alquilo $C_{(1-8)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-8)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-8)}$, -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-8)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos además con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-8)}$, -haloalquilo $C_{(1-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-8)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-8)}$, y heterociclilo de 3 a 5 miembros; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-8)}$, y -Oalquilo $C_{(1-8)}$ en donde el -alquilo $C_{(1-8)}$ y -OalquiloC$_{(1-8)}$ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos halo;

R^4 es hidrógeno, halo o -alquilo $C_{(1-4)}$;

R^5 es hidrógeno, halo o alquilo $C_{(1-4)}$;

R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, -alquilo $C_{(1-8)}$ o -haloalquilo $C_{(1-8)}$;

R^{N3} es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-8)}$; y

R^{N4} es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-8)}$ o fenilo; o R^{N3} y R^{N4} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-8)}$, -haloalquilo $C_{(1-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-8)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-8)}$.

En algunas modalidades, en la presente descripción se describe el compuesto de la Fórmula I' como se describió anteriormente en la presente descripción, en donde si R^3 es -$C(O)N(R^{N3})(R^{N4})$, entonces L no está ausente.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -alquilo $C_{(1-4)}$;

W es CH_2, CHF, CF_2, o CHR^W;

X es N, C-H, o C-R^X;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^W es -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^x es halo;

R^Y es halo, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, o -alquilo $C_{(1-4)}$-O-alquilo $C_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$; o en donde R^W y R^1 se toman junto con los átomos de carbono al que se unen para formar un cicloalquilo $C_{(3-5)}$;

R^2 es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-4)}$;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ y -cicloalquileno $C_{(3-6)}$ están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos

seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-3)}$, -haloalquilo $C_{(1-3)}$, -cicloalquilo $C_{(3-5)}$, y -Oalquilo $C_{(1-3)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -C(O)N(R^{N3})(R^{N4}), en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos cada uno con uno a cinco grupos R^{3x};

cada R^{3x} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos además con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, y heterociclilo de 3 a 5 miembros; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, y -OalquiloC$_{(1-6)}$ en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$ y -OalquiloC$_{(1-6)}$ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos halo;

R^4 es hidrógeno, halo o -alquilo $C_{(1-4)}$;

R^5 es hidrógeno, halo o alquilo $C_{(1-4)}$;

R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, -alquilo $C_{(1-3)}$ o -haloalquilo $C_{(1-3)}$;

R^{N3} es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-4)}$; y

R^{N4} es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o fenilo; o R^{N3} y R^{N4} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$;

en donde si R^3 es -C(O)N(R^{N3})(R^{N4}), entonces L no está ausente.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo Oalquilo $C_{(1-4)}$;

W es CH_2, CF_2, o CHR^W;

X es N, C-H, o C-R^X;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^W es -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, o R^W y R^1 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo $C_{(3-5)}$;

R^x es halo;

R^Y es halo, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, o -alquilo $C_{(1-4)}$-O-alquilo $C_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ y -cicloalquileno $C_{(3-6)}$ están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-3)}$, -haloalquilo $C_{(1-3)}$, -cicloalquilo $C_{(3-5)}$, y -Oalquilo $C_{(1-3)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -C(O)N(R^{N3})(R^{N4}), en donde: el -alquilo $C_{(1-6)}$ está opcionalmente sustituido uno con uno a cinco grupos R^{3a}; el -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3b}; el heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3c}; el sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{3d}; el arilo $C_{(6-10)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3e}; y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3f};

cada R^{3a} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o heterociclilo de 3 a 8 miembros, en donde el -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, y heterociclilo de 3 a 8 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son cada uno independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -N(H)S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionales con una a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^{3e} y R^{3f} son cada uno independientemente para cada ocurrencia halo -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$,

heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, y heterociclilo de 3 a 5 miembros; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$;

R^4 es hidrógeno, halo o -alquilo $C_{(1-4)}$;

R^5 es hidrógeno, halo o alquilo $C_{(1-4)}$;

cada R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno o -alquilo $C_{(1-3)}$;

R^{N3} es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-4)}$; y

R^{N4} es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o fenilo; o R^{N3} y R^{N4} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$;

en donde si R^3 es -C(O)N(R^{N3})(R^{N4}), entonces L no está ausente.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo -alquilo $C_{(1-4)}$;

W es CH_2, CF_2, o CHR^W;

X es N, C-H, o C-R^X;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^W es -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, o R^W y R^1 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo $C_{(3-5)}$;

R^x es halo;

R^Y es -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, o -alquilo $C_{(1-4)}$-O-alquilo $C_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ y -cicloalquileno $C_{(3-6)}$ están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-3)}$, -haloalquilo $C_{(1-3)}$, -cicloalquilo $C_{(3-5)}$, y -Oalquilo $C_{(1-3)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o -C(O)N(R^{N3})(R^{N4}), en donde: el -alquilo $C_{(1-6)}$ está opcionalmente sustituido uno con uno a cinco grupos R^{3a}; el -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3b}; el heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3c}; el sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{3d}; y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3f};

cada R^{3a} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, o -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$;

R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son cada uno independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$ en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, y -Oalquilo $C_{(1-4)}$;

cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, y heterociclilo de 3 a 5 miembros; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$ y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$;

R^4 es hidrógeno, halo o -alquilo $C_{(1-4)}$;

R^5 es hidrógeno, halo o alquilo $C_{(1-4)}$;

cada R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno o -alquilo $C_{(1-3)}$;

R^{N3} es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-4)}$; y

R^{N4} es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o fenilo; o R^{N3} y R^{N4} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$;

en donde si R^3 es -$C(O)N(R^{N3})(R^{N4})$, entonces L no está ausente.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo -CH_3;

W es CH_2, CF_2, o CHR^W;

X es N, C-H, o C-R^X;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^W es -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, o R^W y R^1 se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo $C_{(3-5)}$;

R^x es halo;

R^Y es -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, o -alquilo $C_{(1-4)}$-O-alquilo $C_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), y ciclopropilo;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o C(O)N(R^{N3})(R^{N4}); en donde: el -alquilo $C_{(1-6)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3a}; el -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3b}; el heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3c}; el sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{3d}; y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3f};

cada R^{3a} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, o -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$;

cada R^{3b} independientemente para cada ocurrencia es halo, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, o -Oalquilo $C_{(1-6)}$;

cada R^{3c} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$ en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$ y -Oalquilo $C_{(1-6)}$ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo y -Oalquilo $C_{(1-4)}$;

cada R^{3d} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, o -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$;

cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, y heterociclilo de 3 a 5 miembros; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de -N(R^{N1})(R^{N2}) y -alquilo $C_{(1-6)}$;

R^4 es hidrógeno, halo o -alquilo $C_{(1-4)}$;

R^5 es hidrógeno, halo o alquilo $C_{(1-4)}$;

cada R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, o -alquilo $C_{(1-3)}$

R^{N3} es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-4)}$; y

R^{N4} es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o fenilo; o R^{N3} y R^{N4} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -alquilo $C_{(1-4)}$ y -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

en donde si R^3 es $-C(O)N(R^{N3})(R^{N4})$, entonces L no está ausente.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo, en donde el pirazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo $-CH_3$;

W es CH_2, CF_2, o CHR^W, en donde cuando W es CHR^W, entonces R^W y R^1 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo $C_{(3-5)}$;

X es N, C-H, o $C\text{-}R^X$;

Y es N, C-H, o $C\text{-}R^Y$;

R^X es flúor;

R^Y es CH_3, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, o $-CH_2OCH_3$;

R^1 es hidrógeno, $-CH_3$, o $-CF_3$;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, $-N(R^{N1})(R^{N2})$, y ciclopropilo;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, fenilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, o $C(O)N(R^{N3})(R^{N4})$; en donde: el

-alquilo $C_{(1-6)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos R^{3a}; el -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3b}; el heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3c}; el sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3d}, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3f};

cada R^{3a} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH o -Oalquilo$C_{(1-6)}$;

cada R^{3b} independientemente para cada ocurrencia es halo, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, o -Oalquilo $C_{(1-6)}$;

cada R^{3c} independientemente para cada ocurrencia es halo, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$ en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$ y -Oalquilo $C_{(1-6)}$están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo y -Oalquilo $C_{(1-4)}$;

cada R^{3d} es independientemente para cada ocurrencia -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, o alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$;

cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a

cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, y heterociclilo de 3 a 5 miembros; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de -N(R^{N1})(R^{N2}) y -alquilo $C_{(1-6)}$;

R^4 es hidrógeno, cloro, flúor, o -CH_3;

R^5 es hidrógeno, cloro, flúor, o -CH3;

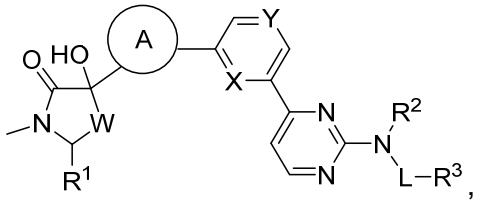
cada R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, o -alquilo $C_{(1-3)}$

R^{N3} es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-4)}$; y

R^{N4} es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o fenilo; o R^{N3} y R^{N4} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -alquilo $C_{(1-4)}$ y -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

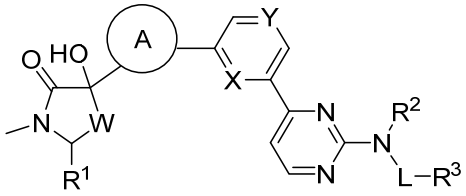
en donde si R^3 es -C(O)N(R^{N3})(R^{N4}), entonces L no está ausente.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula I:



(I).

La presente solicitud describe además un compuesto de la Fórmula I:



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -alquilo $C_{(1-4)}$;

W es CH_2, CHF, o CF_2;

X es N o C-H;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^Y es halo, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, o -OhaloalquiloC$_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-4)}$;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ y -cicloalquileno $C_{(3-6)}$ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-3)}$, y -Oalquilo $C_{(1-3)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada una de las cuales está opcionalmente sustituida con cinco grupos R^{3x};

cada R^{3x} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos además con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres

grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$; y R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, -alquilo $C_{(1-3)}$ o -haloalquilo $C_{(1-3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo -alquilo $C_{(1-4)}$;

W es CH_2 o CF_2;

X es N o C-H;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^Y es -alquilo $C_{(1-4)}$o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ y -cicloalquileno $C_{(3-6)}$ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-3)}$, y -Oalquilo $C_{(1-3)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada una de las cuales está opcionalmente sustituida con cinco grupos R^{3x};

cada R^{3x} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -

C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $S(O)_2C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos además con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$; y

R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente para cada ocurrencia hidrógeno o -alquilo $C_{(1-3)}$, o -haloalquilo $C_{(1-3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros;

W es CH_2 o CF_2;

X es N o C-H;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^Y es -alquilo $C_{(1-4)}$o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada una de las cuales está opcionalmente sustituida con cinco grupos R^{3x};

cada R^{3x} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$ alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -N(R^{N1})(R^{N2}) y -alquilo $C_{(1-6)}$; y

cada uno de R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, o -alquilo $C_{(1-3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, o isoxazolilo;

W es CH_2 o CF_2;

X es N o C-H;

Y es C-H o C-R^Y;

R^Y es -CF_3;

R^1 es hidrógeno o -CF_3;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada una de las cuales está opcionalmente sustituida con cinco grupos R^{3x};

cada R^{3x} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$ alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico fusionado en 5,6 que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de -N(R^{N1})(R^{N2}) y -alquilo $C_{(1-6)}$; y

cada uno de R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, o -alquilo $C_{(1-3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -alquilo $C_{(1-4)}$;

W es CH_2, CHF, o CF_2;

X es N o C-H;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^Y es halo, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, o -OhaloalquiloC$_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-4)}$;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ y -cicloalquileno $C_{(3-6)}$ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-3)}$, y -Oalquilo $C_{(1-3)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde: el -alquilo $C_{(1-6)}$ está opcionalmente sustituido uno con uno a cinco grupos R^{3a}; el -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ está

opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3b}; el heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3c}; el sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{3d}; el arilo $C_{(6-10)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3e}; y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3f};

cada R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, y R^{3f}, es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $S(O)_2C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos además con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con

uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$; y

Cada R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, -alquilo $C_{(1-3)}$ o -haloalquilo $C_{(1-3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo -alquilo $C_{(1-4)}$;

W es CH_2 o CF_2;

X es N o C-H;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^Y es halo, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, o -OhaloalquiloC$_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ y -cicloalquileno $C_{(3-6)}$ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-3)}$, y -Oalquilo $C_{(1-3)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, -arilo $C_{(6-10)}$ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde: el -alquilo $C_{(1-6)}$ está opcionalmente sustituido uno con uno a cinco grupos R^{3a}; el -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3b}; el heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3c}; el sistema de

anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{3d}; el arilo $C_{(6-10)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3e}; y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3f};

cada R^{3a} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o heterociclilo de 3 a 8 miembros, en donde el -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, y heterociclilo de 3 a 8 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^{3b}, R^{3c}, y R^{3d} son cada uno independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y-Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^{3e} y R^{3f} son cada uno independientemente para cada ocurrencia halo -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de

3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$; y

cada uno de R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, o -alquilo $C_{(1-3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros que está opcionalmente sustituido con un grupo -alquilo $C_{(1-4)}$;

W es CH_2 o CF_2;

X es N o C-H;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^Y es -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, u -Oalquilo$C_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ y -cicloalquileno $C_{(3-6)}$ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-3)}$, y -Oalquilo $C_{(1-3)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde: el -alquilo $C_{(1-6)}$ está opcionalmente sustituido uno con uno a cinco grupos R^{3a}; el -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3b}; el heterociclilo de 3 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3c}; el sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{3d}; y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3f};

cada R^{3a} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), o -CN;

R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son cada uno independientemente para cada ocurrencia de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, o -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), y -CN;

cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo$C_{(3-10)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}),

heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), o -arilo $C_{(6-10)}$, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), y arilo-$C_{(6-10)}$están opcionalmente sustituidos con una a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -OhaloalquiloC$_{(1-4)}$; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$; y

cada uno de R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, o -alquilo $C_{(1-3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es un heteroarilo de 5 miembros;

W es CH_2 o CF_2;

X es N o C-H;

Y es N, C-H, o C-R^Y;

R^Y es -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, u -OalquiloC$_{(1-4)}$;

R^1 es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o -haloalquilo $C_{(1-4)}$;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde: el –alquilo $C_{(1-6)}$ se sustituye opcionalmente con uno a cinco grupos halo; el cicloalquilo $C_{(3-10)}$ está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos -OH; el sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{3d}; y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3f};

cada R^{3d} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, o -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$;

cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros o -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$), heterociclilo de 3 a 8 miembros, y -alquilo $C_{(1-3)}$ (heterociclilo de 3 a 8 miembros) están opcionalmente sustituidos adicionalmente con una a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -OhaloalquiloC$_{(1-4)}$; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -N(R^{N1})(R^{N2}) y -alquilo $C_{(1-6)}$; y

cada uno de R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, o -alquilo $C_{(1-3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

A es pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, o isoxazolilo;

W es CH_2 o CF_2;

X es N o C-H;

Y es C-H o C-R^Y;

R^Y es -CF_3;

R^1 es hidrógeno o -CF_3;

R^2 es hidrógeno;

L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$;

R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o heteroarilo de 5 a 10 miembros; en donde: el alquilo $C_{(1-6)}$ está opcionalmente sustituido con hasta uno a cinco átomos de flúor; el cicloalquilo $C_{(3-10)}$ está, opcionalmente, sustituido con un grupo -OH; el sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos -alquilo $C_{(1-6)}$, y el heteroarilo de 5 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3f};

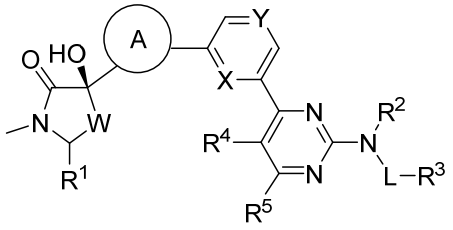
cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros o -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), en

donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, y -alquilo $C_{(1-3)}$ (heterociclilo de 3 a 8 miembros) están opcionalmente sustituidos adicionalmente con una a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -OhaloalquiloC$_{(1-4)}$; o

R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -N(R^{N1})(R^{N2}) y -alquilo $C_{(1-6)}$; y

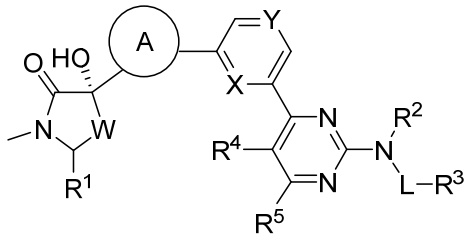
cada uno de R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia hidrógeno, o -alquilo $C_{(1-3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ia-1':



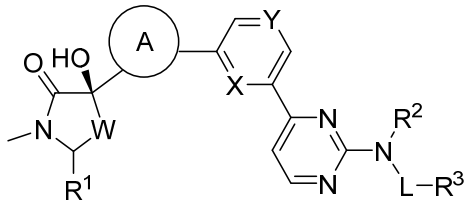
(Ia-1').

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ia-2':



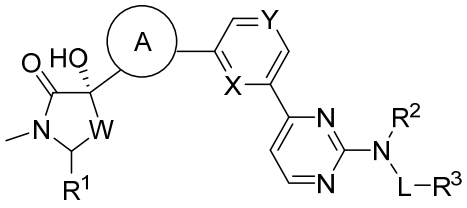
(Ia-2').

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la FórmulaIa-1:



(Ia-1).

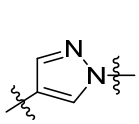
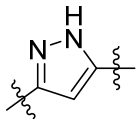
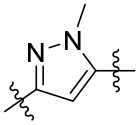
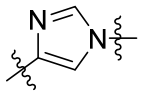
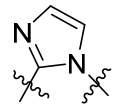
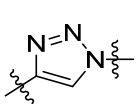
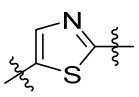
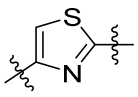
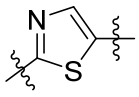
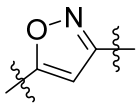
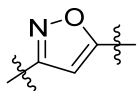
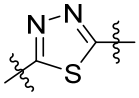
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ia-2:

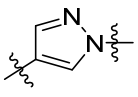
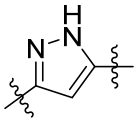
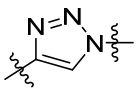
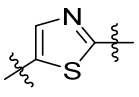
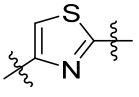
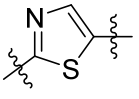
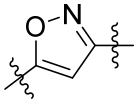
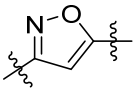


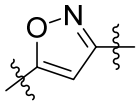
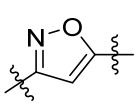
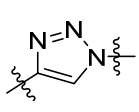
(Ia-2).

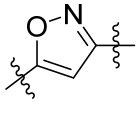
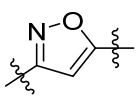
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es un heteroarilo de 5 miembros sustituido con un grupo -alquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es un heteroarilo de 5 miembros. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es pirazolilo, triazolilo, tiazolilo o isoxazolilo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es triazolilo o isoxazolilo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es pirazolilo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es triazolilo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es tiazolilo. En algunas

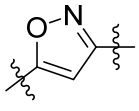
modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es isoxazolilo.

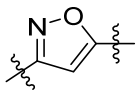
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

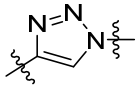
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es  ,  , o  .

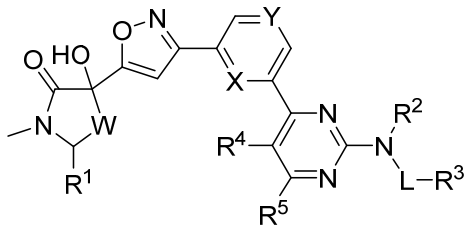
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es  , o  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es  .

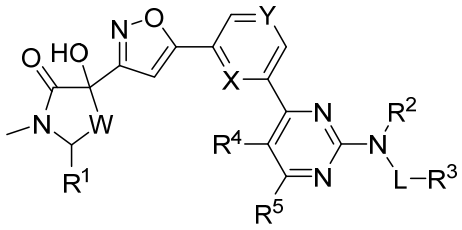
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde A es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ib-1':



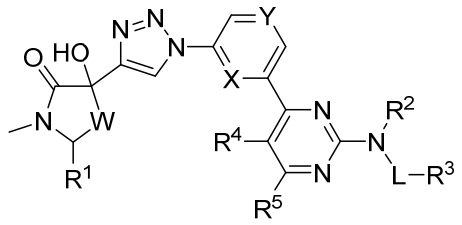
(Ib-1').

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ib-2':



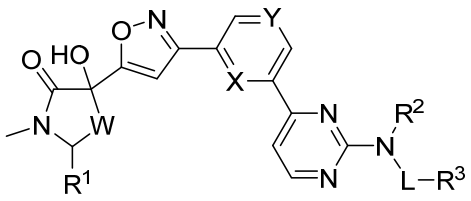
(Ib-2').

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ib-3':



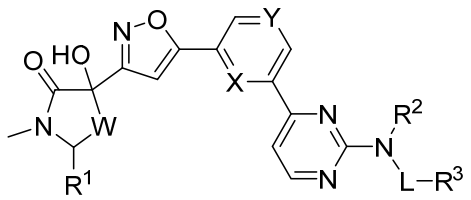
(Ib-3').

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ib-1:



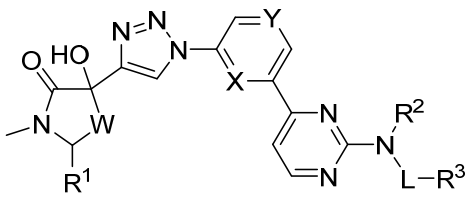
(Ib-1).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ib-2:



(Ib-2).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ib-3:



(Ib-3).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es CH_2, CDH, CD_2, CF_2, o CHR^W. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es CH_2, CDH, CD_2, o CF_2. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W ws CH_2 o CF_2. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es CH_2. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es CF_2. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde W es CHR^W.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es N. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es C-H. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es $C\text{-}R^X$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es C-F. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X es N, C-H o C-F.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es N, C-H, C-CH_3, C-CHF_2, C-CF_3, C-OCH_3, o C-CH_2OCH_3. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es N. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es C-H o C-R^Y. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I’ o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es C-H o C-CF_3. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es C-H. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es C-R^Y. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es C-CH_3. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es C-CHF_2. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es C-CF_3. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es C-OCH_3. En algunas modalidades, se describe en la presente

descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde Y es C-CH_2OCH_3.

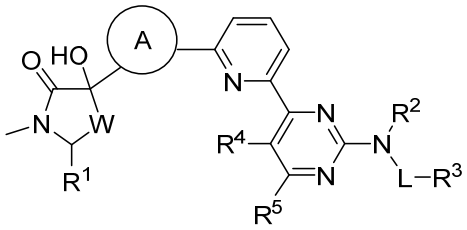
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^W es -alquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en dondeR^W es -haloalquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cuando W es CHR^W, entonces R^W y R^1 se toman. junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo $C_{(3-5)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cuando W es CHR^W, entonces R^W y R^1 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un cicloalquilo $C_{(3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^x es halo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^x es flúor.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^Y es -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$ o -Oalquilo$C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^Y es -alquilo $C_{(1-4)}$ o -

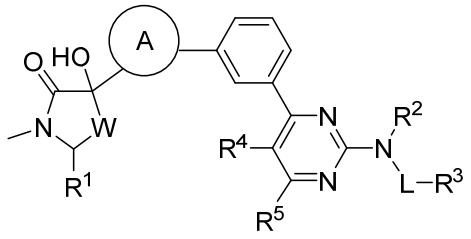
haloalquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^Y es -alquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^Y es $-CH_3$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^Y es -haloalquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^Y es $-CF_3$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ic-1':



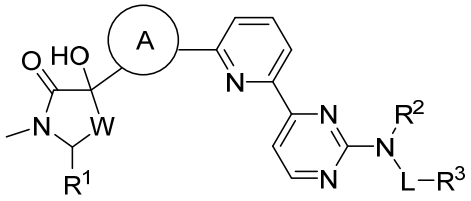
(Ic-1').

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ic-2':



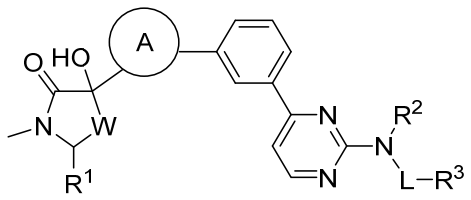
(Ic-2').

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ic-1:



(Ic-1).

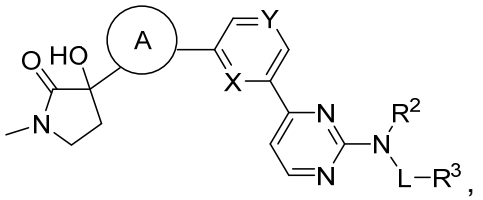
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ic-2:



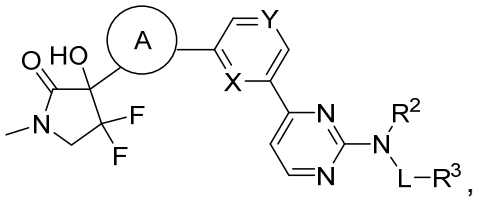
(Ic-2).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es hidrógeno o -haloalquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es hidrógeno o $-CF_3$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es hidrógeno. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es $-CH_3$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es $-CF_3$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^W y R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que se unen forman un cicloalquilo $C_{(3-5)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^W y R^1 se toman juntos con el átomo de carbono al que se unen forman un cicloalquilo $C_{(3)}$.

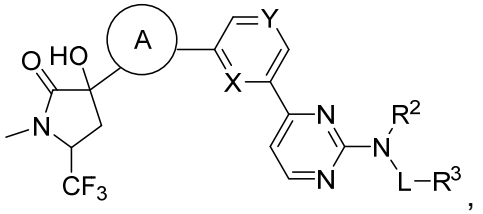
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Id-1 a Id-7:



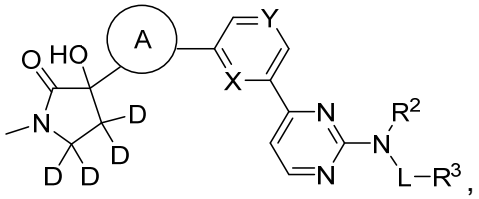
(Id-1)



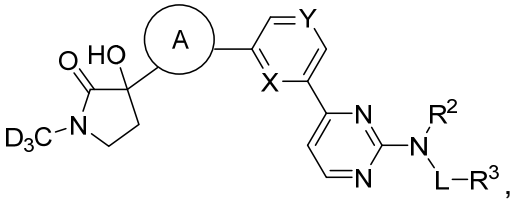
(Id-2)



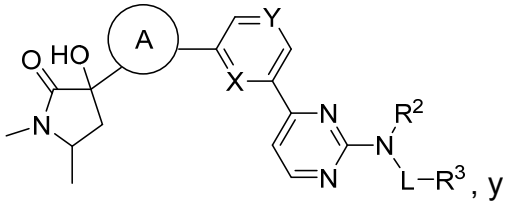
(Id-3)



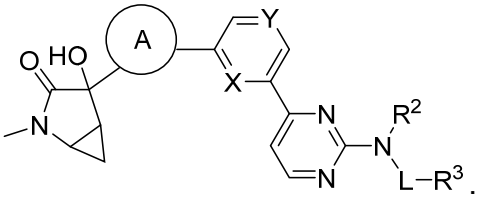
(Id-4)



(Id-5)

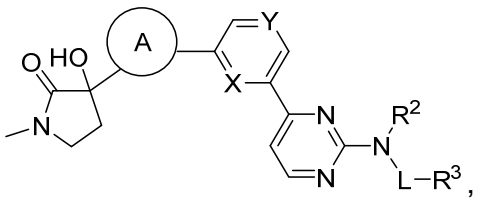


(Id-6)

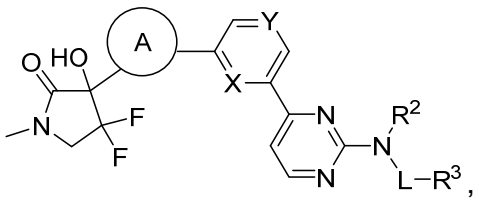


(Id-7)

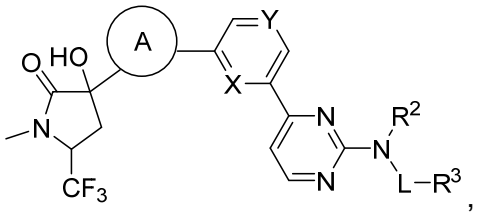
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas Id-1 a Id-5:



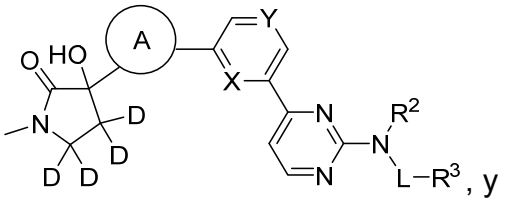
(Id-1)



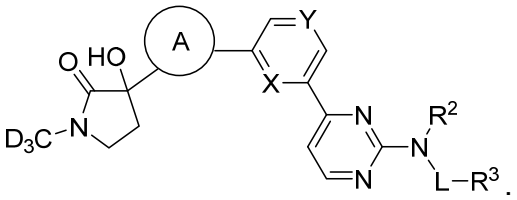
(Id-2)



(Id-3)



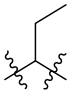
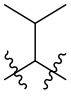
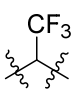
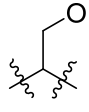
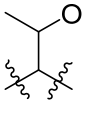
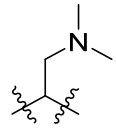
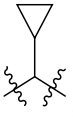
(Id-4)



(Id-5)

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 es hidrógeno.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéutica aceptable de este, en donde L es L está ausente, es alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), y ciclopropilo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o cicloalquileno $C_{(3-6)}$, en donde el -alquileno $C_{(1-4)}$ está opcionalmente sustituido con un grupo -Oalquilo $C_{(1-3)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o -cicloalquileno $C_{(3-6)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente, es -alquileno $C_{(1-4)}$, o ciclopropileno.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente, es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

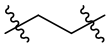
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente  , o  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente, es  ,  ,  , o  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente o es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L está ausente.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es  .

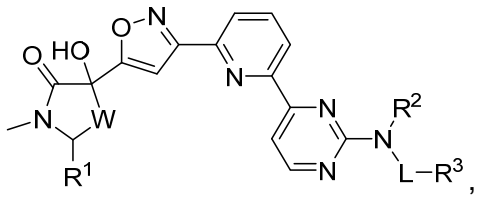
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es  .

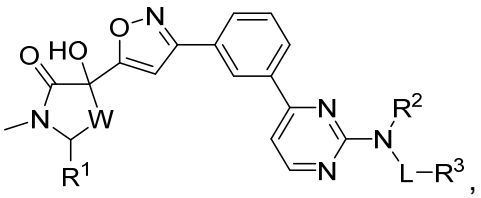
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde L es .

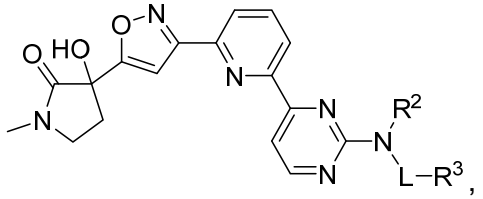
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de las Fórmulas Ie-1 a Ie-10:



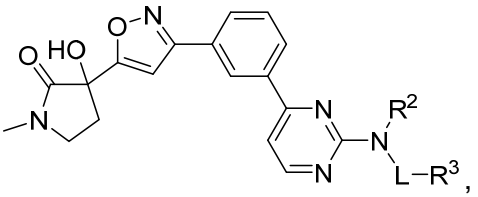
(Ie-1)



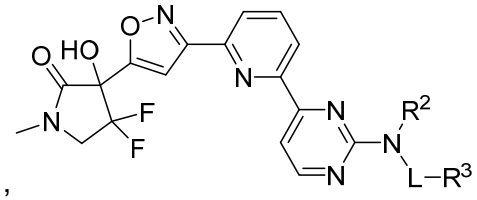
(Ie-2)



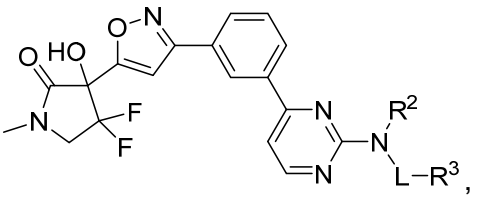
(Ie-3)



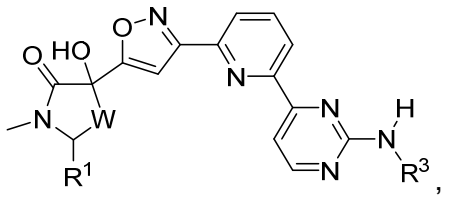
(Ie-4)



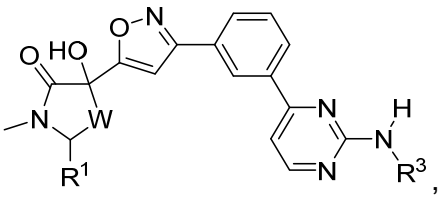
(Ie-5)



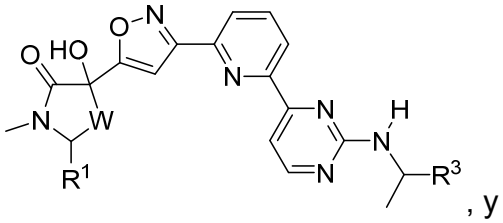
(Ie-6)



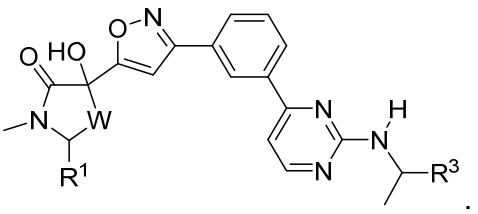
(Ie-7)



(Ie-8)

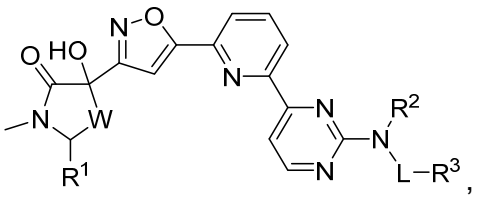


(Ie-9)

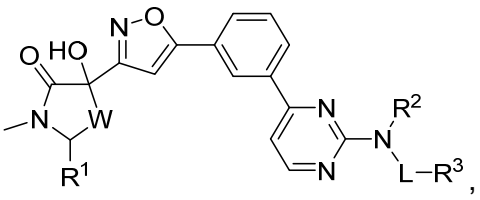


(Ie-10)

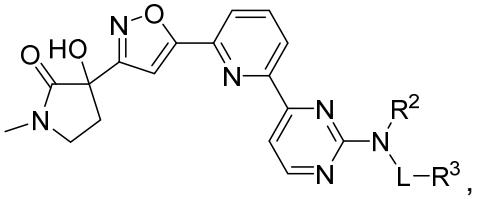
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas If-1 a If-10:



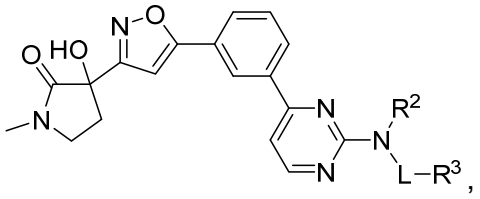
(If-1)



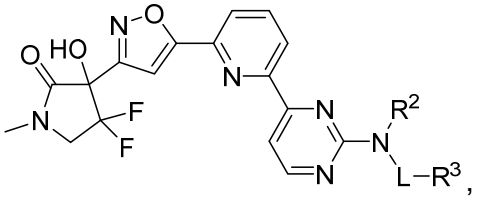
(If-2)



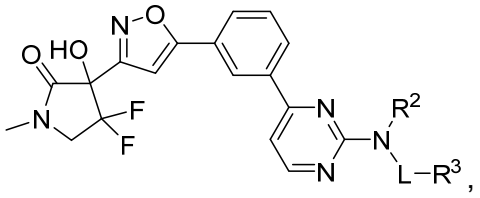
(If-3)



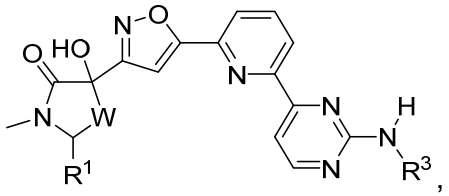
(If-4)



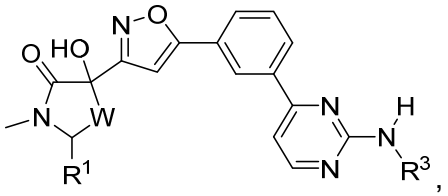
(If-5)



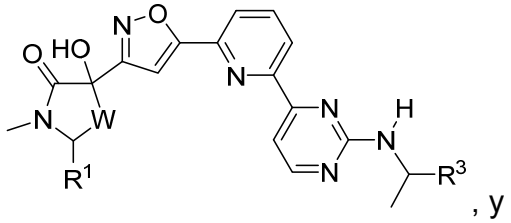
(If-6)



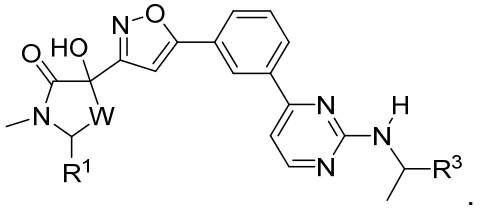
(If-7)



(If-8)



(If-9), y



(If-10).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

donde R^3 es -cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3x}.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3x}.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3x} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos además con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3x} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos además con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3x} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos además con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde: el sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{3d}, y el de 5 a 10 miembros heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3f}.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es -alquilo $C_{(1-6)}$ que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3a}.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal aceptable de este, en donde cada R^{3a} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente

sustituidos además con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$ y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o heterociclilo de 3 a 8 miembros, en donde el -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, y heterociclilo de 3 a 8 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, o -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$.

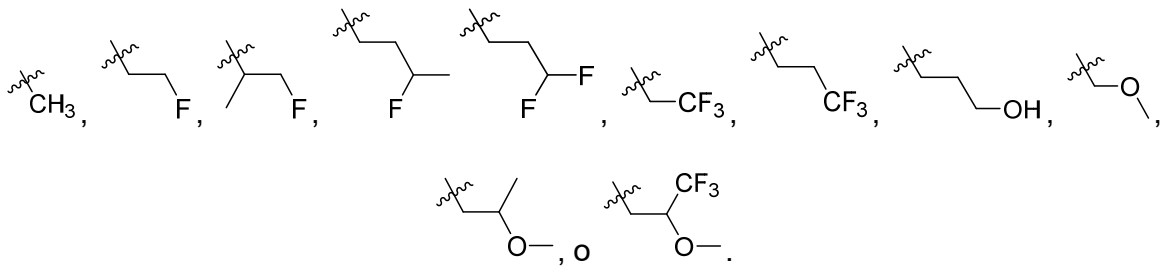
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente para cada ocurrencia es -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, o -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$.

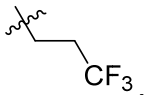
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), o -CN.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, o -Oalquilo $C_{(1-6)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es halo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es flúor. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es -OH. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es -Oalquilo $C_{(1-6)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3a} es $-OCH_3$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ que no se sustituye o se sustituye con uno a cinco grupos R^{3b}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{3b}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un ciclopropilo que está sustituido con uno a tres grupos R^{3b}.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo$C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -OhaloalquiloC$_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$ y

heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3b} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo$C_{(3-10)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo$C_{(3-8)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo$C_{(1-6)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, N(H)$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo$C_{(1-6)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos

adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$ en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, y -Oalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, u -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), y -CN.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R_{3b} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo alquilo $C_{(1-6)}$, o -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$.

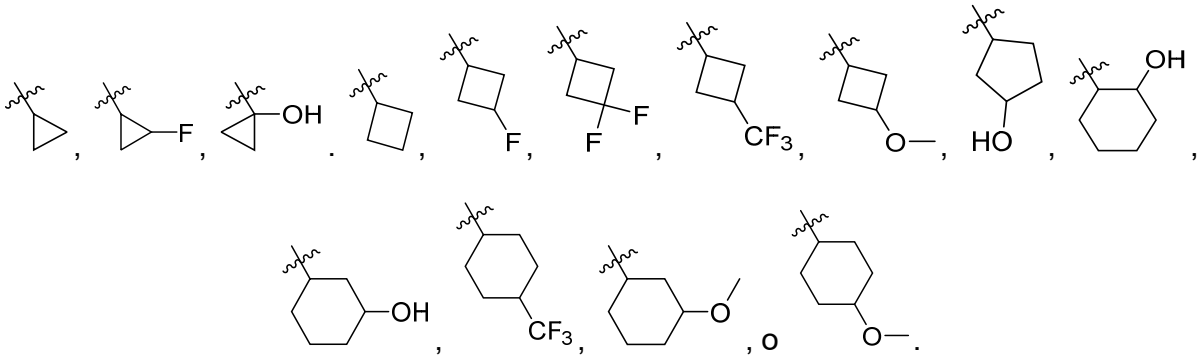
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en

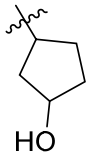
donde cada R^{3b} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, o -Oalquilo $C_{(1-6)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} es halo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} es flúor. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} es -OH. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3b} es -haloalquilo $C_{(1-6)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} es $-CF_3$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} es -Oalquilo $C_{(1-6)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3b} es $-OCH_3$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ está opcionalmente sustituido con un grupo -OH.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o cinco grupos R^{3c}.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -

haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$ cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$ alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos además con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, y heterociclilo de 3 a 5 miembros.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo$C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo$C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3c}

independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo$C_{(3-10)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo$C_{(3-8)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo$C_{(1-6)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, N(H)$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo$C_{(1-6)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$,

-haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$ en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, y -Oalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -OhaloalquiloC$_{(1-6)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$ y -OalquiloC$_{(1-6)}$ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo y -Oalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, u -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, y -CN.

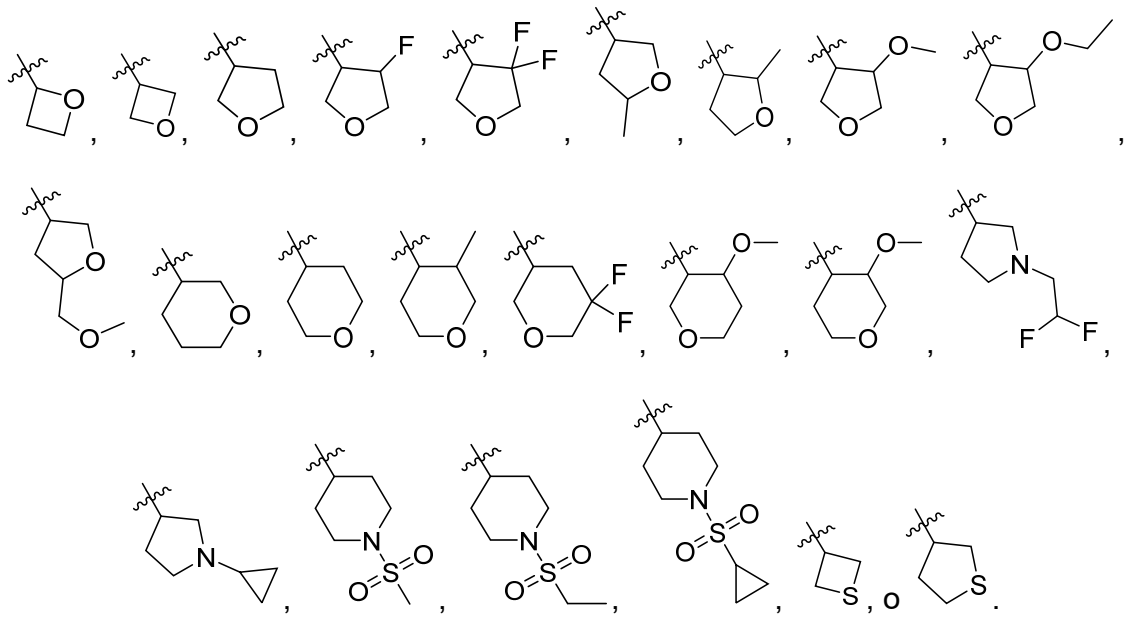
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} es independientemente para cada ocurrencia halo, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$en donde

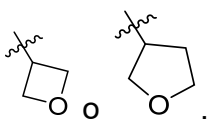
el -alquilo $C_{(1-6)}$ y -Oalquilo$C_{(1-6)}$ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo y -Oalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} es independientemente para cada ocurrencia halo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3c} independientemente para cada ocurrencia es -alquilo $C_{(1-6)}$ está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo y -Oalquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3c} independientemente para cada ocurrencia de -haloalquilo $C_{(1-6)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} es independientemente para ocurrencia -cicloalquilo $C_{(3-8)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} es independientemente para cada ocurrencia -alquilo $C_{(1-6)}$ que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a cinco átomos grupos seleccionados de halo y -Oalquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} es independientemente para cada ocurrencia -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3c} es independientemente para cada ocurrencia -$S(O)_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es  o .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un sistema de anillo bicíclico o tricíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o

más heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3d}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3d}.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o cinco heteroátomos seleccionados de O, N y S, en donde el sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3d}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde ^{R3} es un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3d}, en donde el sistema de anillos bicíclicos de 5 a 12 miembros es un sistema de anillo bicíclico de 5,6-fusionado.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3d} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquiloC$_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquiloC$_{(1-4)}$, -N(H)S(O)$_2$alquiloC$_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -

haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -OhaloalquiloC$_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3d} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquiloC$_{(1-4)}$, N(H)S(O)$_2$alquiloC$_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -OhaloalquiloC$_{(1-6)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3d} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, o -S(O)$_2$cicloalquilo $C_{(3-8)}$ en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$están opcionalmente

sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, y -Oalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3d} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, u -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$ están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, y -CN.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3d} es independientemente para cada ocurrencia -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, o alquilo -$C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$.

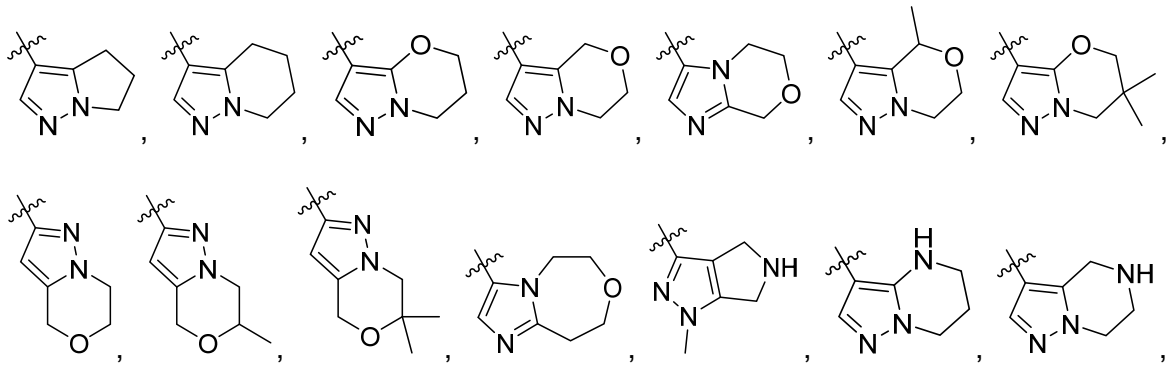
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R_{3d} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo alquilo $C_{(1-6)}$, o -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$.

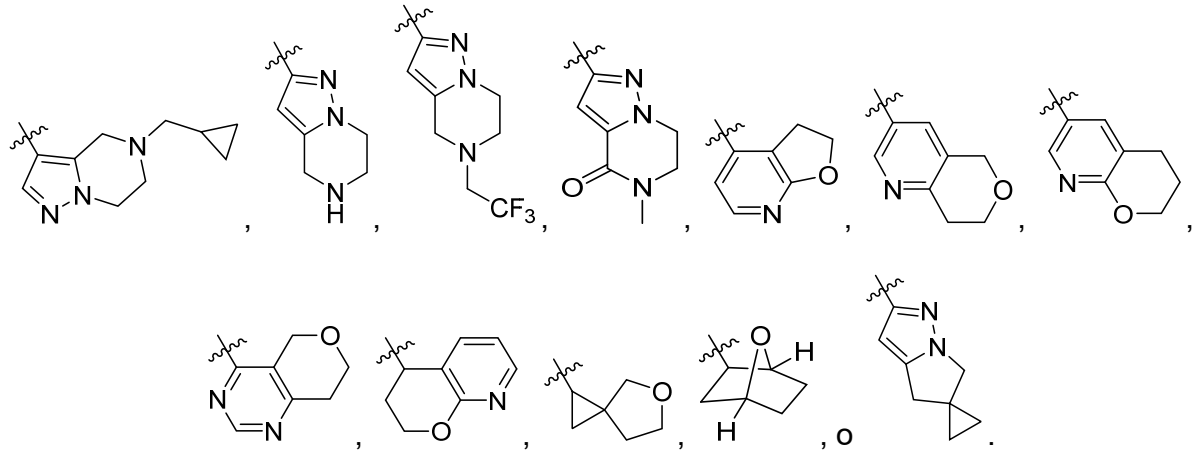
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3d} es independiente para cada ocurrencia -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, o -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

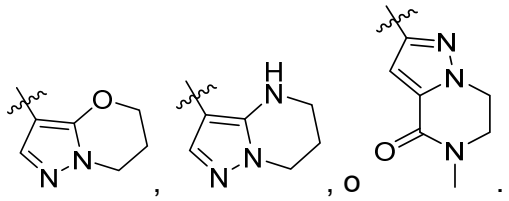
cada R^{3d} es alquilo $C_{(1-6)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3d} es metilo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3d} es -haloalquilo $C_{(1-6)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3d} es $-CH_2CF_3$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3d} es -alquilo $C_{(1-3)}$-O-cicloalquilo $C_{(3-10)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3d} es $-CH_2$-ciclopropilo.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:





En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es -arilo $C_{(6-10)}$ que no se sustituye o se sustituye con uno a cinco grupos R^{3e}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es fenilo.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3e} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo

$C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquiloC$_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquiloC$_{(1-4)}$, -N(H)S(O)$_2$alquiloC$_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -OhaloalquiloC$_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3e} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquiloC$_{(3-10)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -S(O)$_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)S(O)$_2$alquiloC$_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3-a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos

seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R_{3e} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo alquilo $C_{(1-6)}$, o -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$.

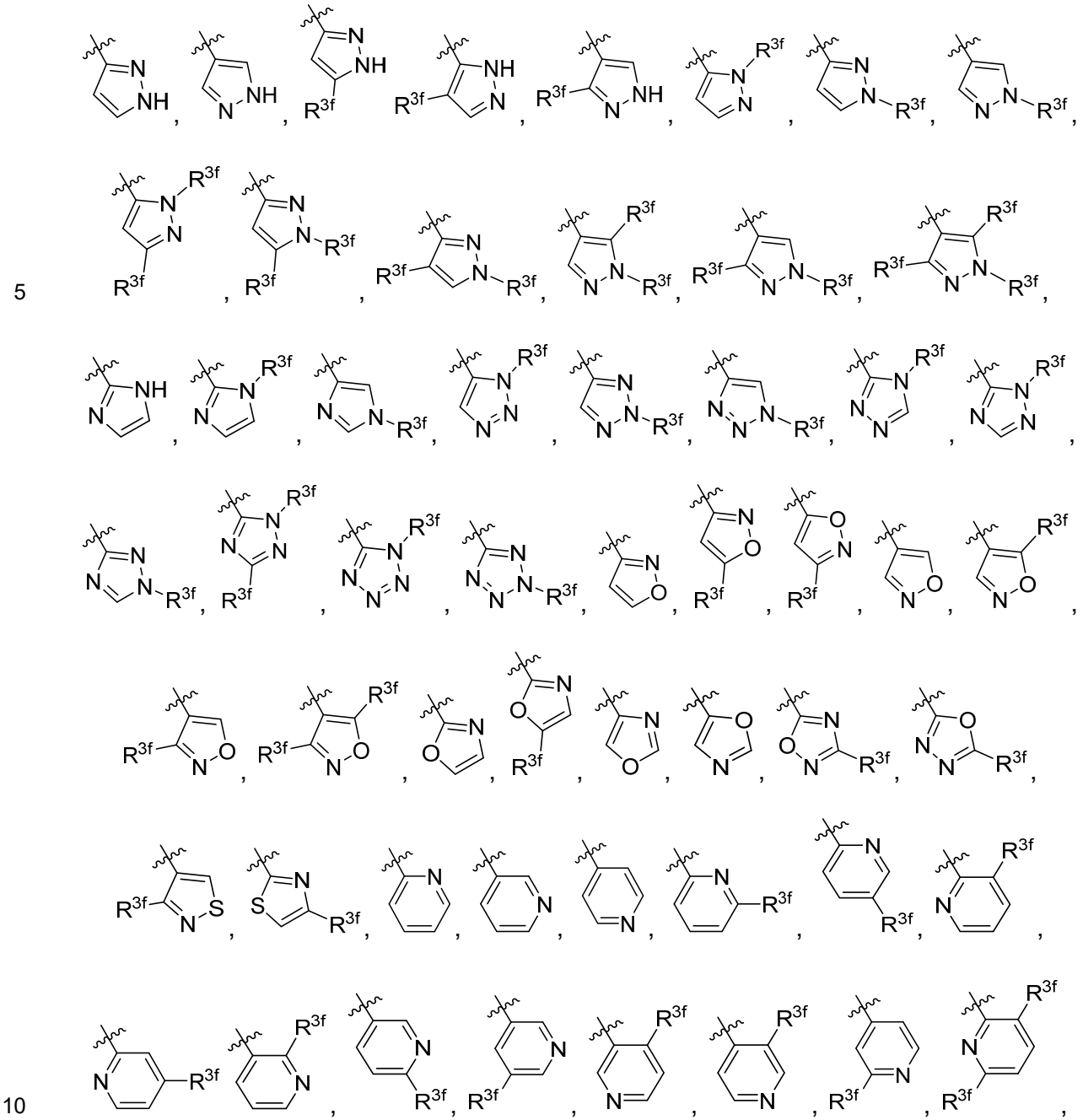
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalemente sustituido con uno o cinco grupos R^{3f}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o un heteroarilo bicíclico de 9 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{3f}.

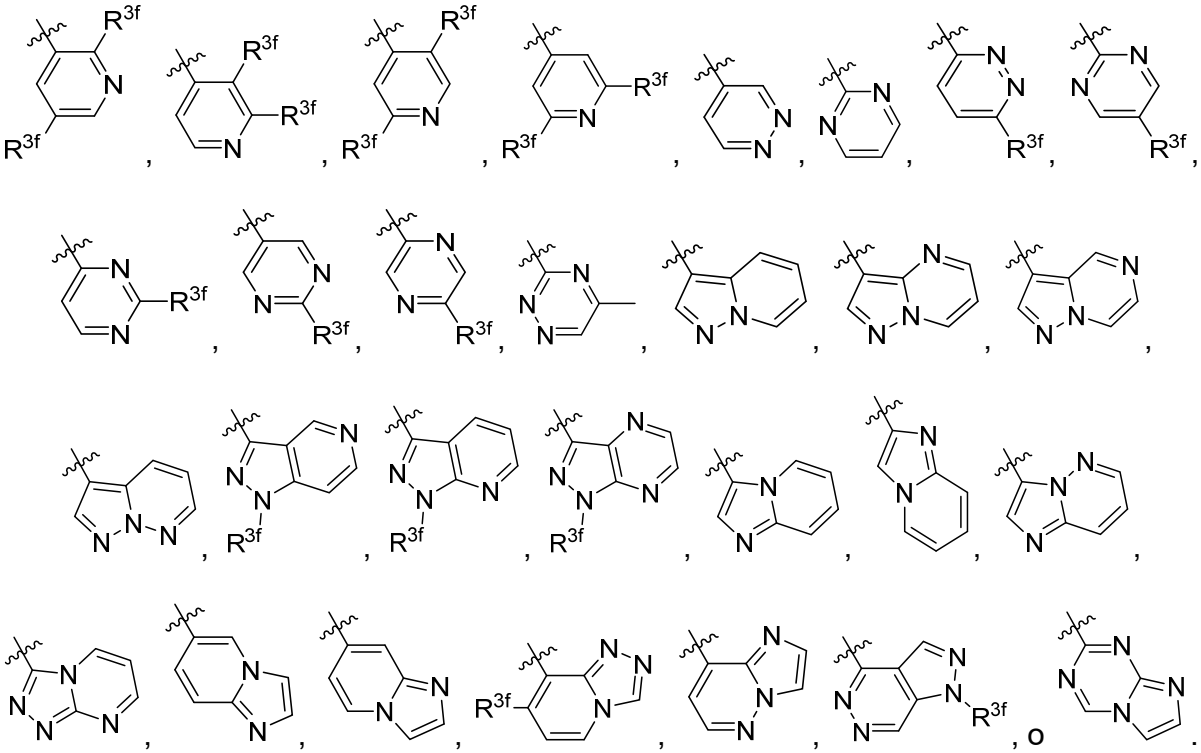
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, o un heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno fundido de 9 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{3f}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazolopiridinilo o

pirazolopirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{3f}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es pirazolilo, triazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirazolopiridinilo o pirazolopirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{3f}.

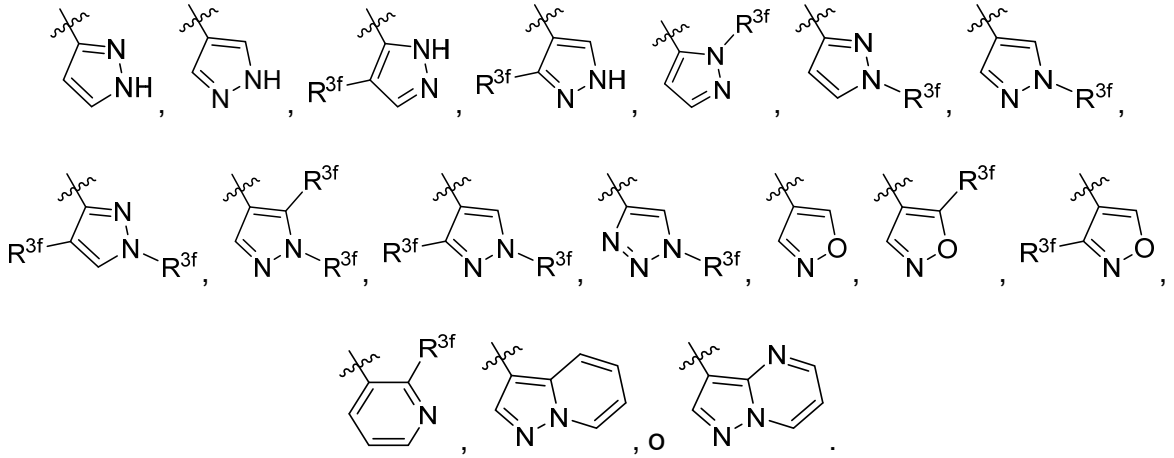
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es pirazolilo, isoxazolilo o pirazolopirimidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{3f}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es pirazolilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{3f}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un isoxazolilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{3f}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es piridinilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^{3f}. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es un pirazolopirimidinilo que está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos R^{3f}.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:

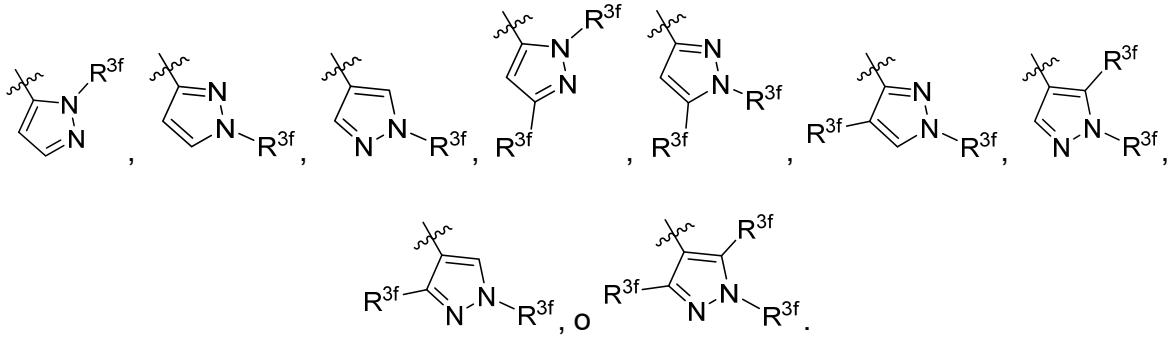




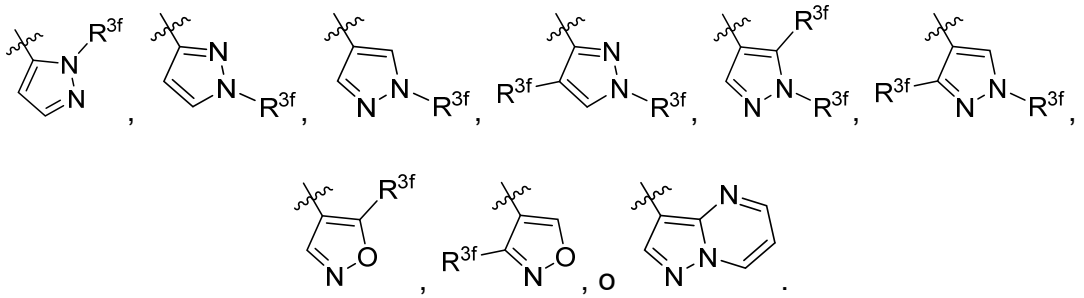
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



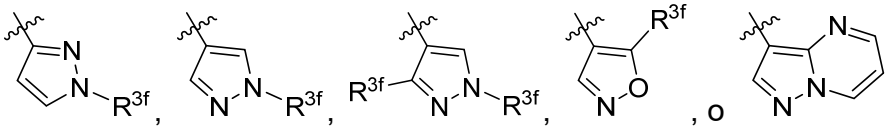
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



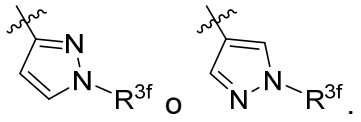
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo$C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo$C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -cicloalquilo $C_{(3-10)}$alquilo $C_{(1-3)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -N(H)$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$,

-haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -$N(H)S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}C(O)N(R^{N1})(R^{N2})$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, y heterociclilo de 3 a 5 miembros.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} independientemente para cada ocurrencia es halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo$C_{(3-10)}$, -C(O)alquilo $C_{(1-4)}$, -$S(O)_2$alquilo $C_{(1-4)}$, -$N(H)S(O)_2$alquilo$C_{(1-4)}$, -alquilo $C_{(0-3)}C(O)N(R^{N1})(R^{N2})$, heterociclilo de 3-a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$ y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$ o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), -arilo $C_{(6-10)}$, y heteroarilo de 5 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$, y heterociclilo de 3 a 5 miembros

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), o -arilo $C_{(6-10)}$ en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(1-3)}$cicloalquilo $C_{(3-10)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros) y -arilo $C_{(6-10)}$, están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -alquilo $C_{(0-3)}$C(O)N(R^{N1})(R^{N2}), heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), o heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros) y heteroarilo de 5 a 10 miembros, están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$ y heterociclilo de 3 a 5 miembros.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo, -OH, -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros o -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, y -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros) están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada

R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia -N(R^{N1})(R^{N2}), -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros o -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros), en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, heterociclilo de 3 a 8 miembros, y -alquilo $C_{(1-3)}$(heterociclilo de 3 a 8 miembros) están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -OH, -alquilo $C_{(1-4)}$, -haloalquilo $C_{(1-4)}$, -Oalquilo $C_{(1-4)}$, y Ohaloalquilo $C_{(1-4)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia halo, -alquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$ o -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, en donde el -alquilo $C_{(1-6)}$, -cicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$ y -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, están opcionalmente sustituidos adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de halo y -OH.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$ -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a tres grupos -OH.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia -alquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, o -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de flúor y -OH.

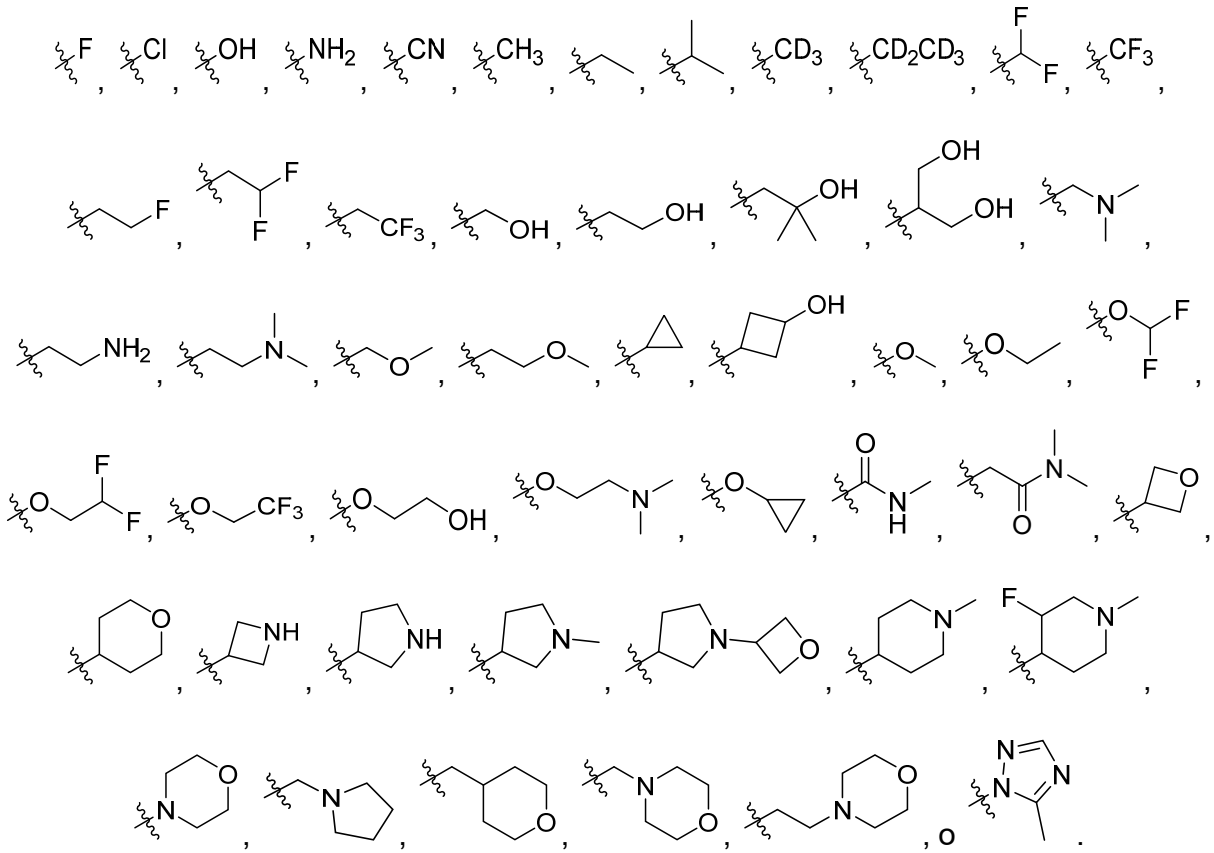
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia -alquilo $C_{(1-6)}$ que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados del flúor y -OH. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia es -alquilo $C_{(1-6)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es metilo.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados del flúor y -OH. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$.

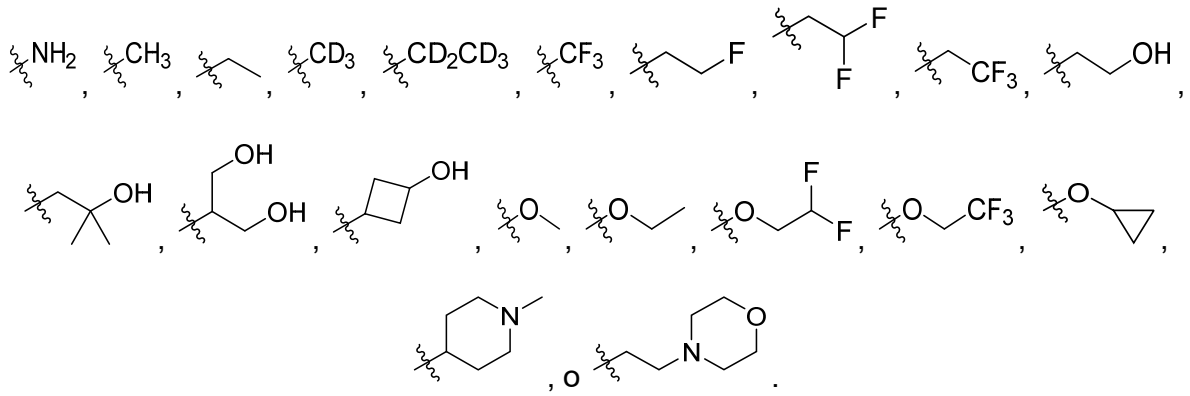
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia O-alquilo $C_{(1-6)}$ que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados del flúor y -OH. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} independientemente para cada ocurrencia es -Oalquilo$C_{(1-6)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados del flúor y -OH. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$.

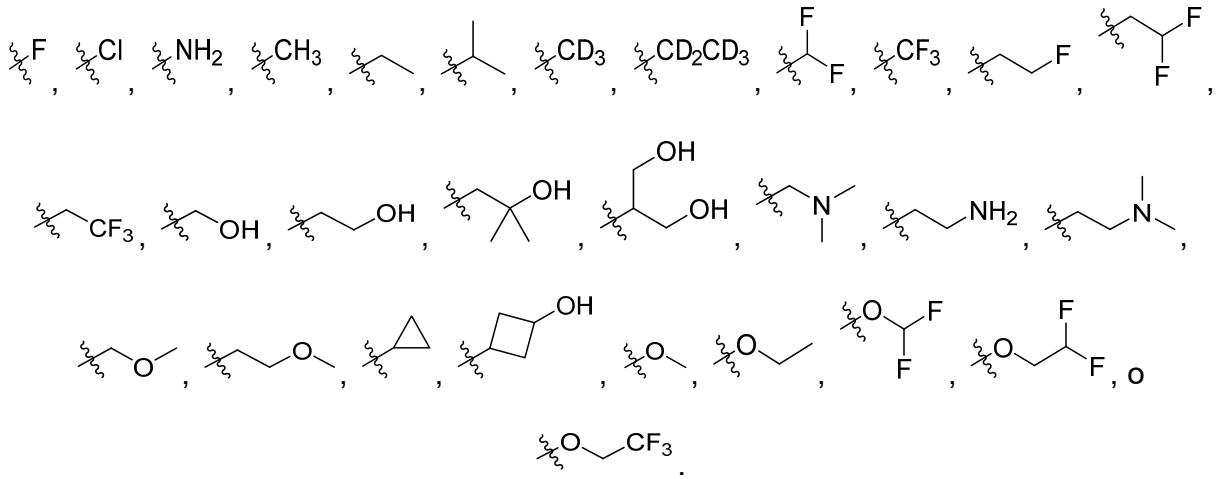
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia:



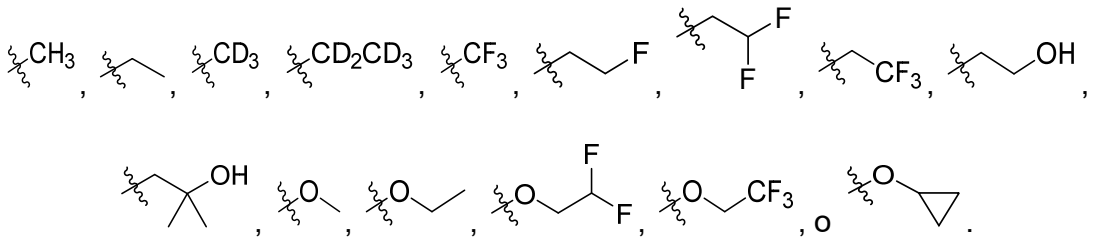
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia:



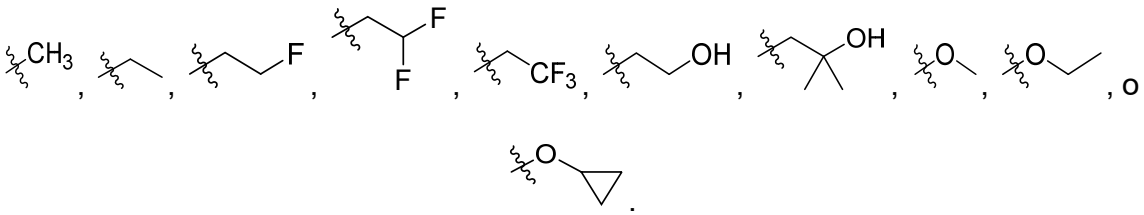
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia:



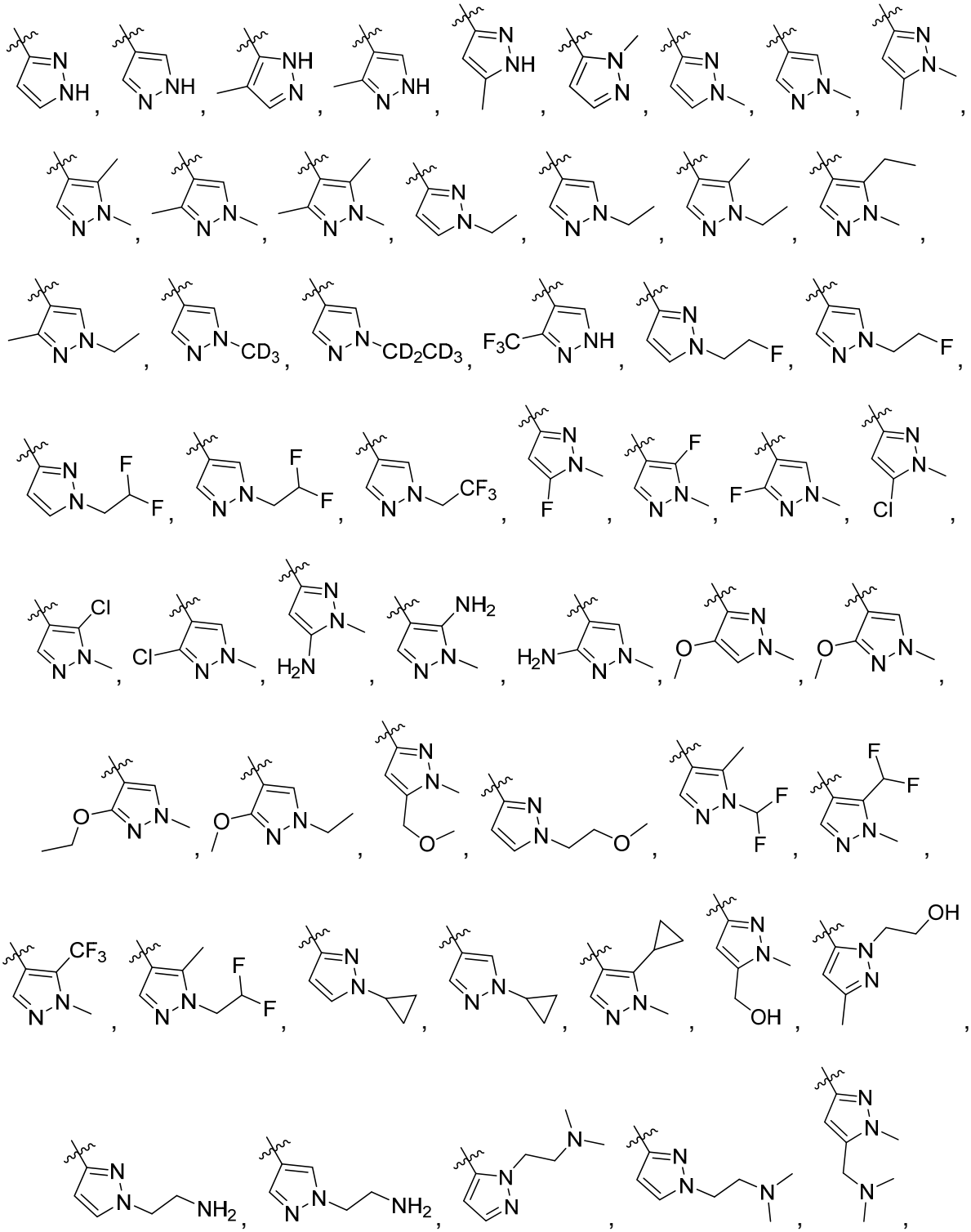
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia:

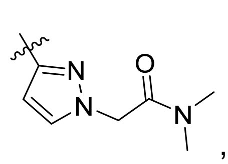
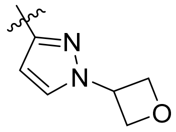
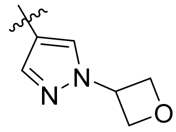
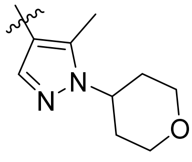
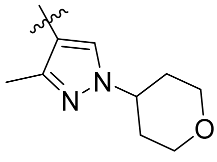


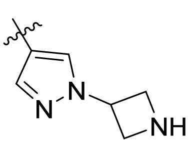
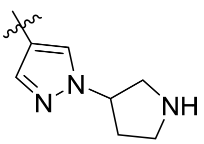
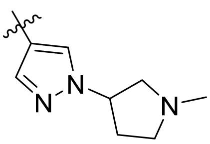
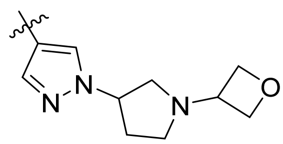
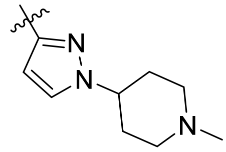
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{3f} es independientemente para cada ocurrencia:

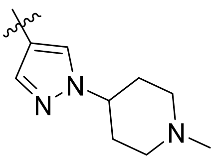
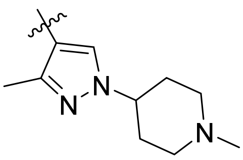
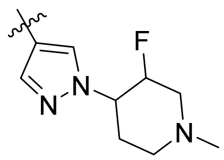
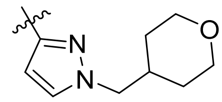
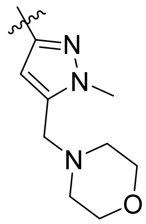


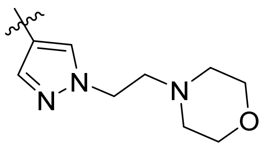
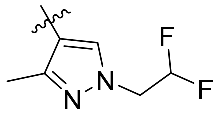
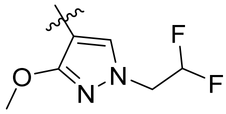
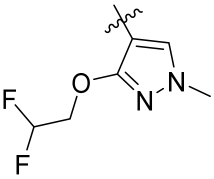
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:

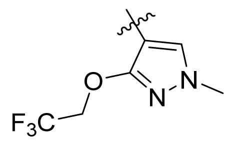
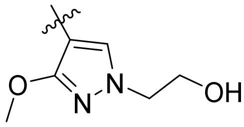
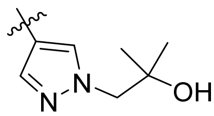
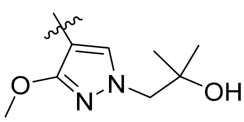


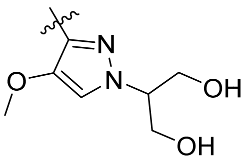
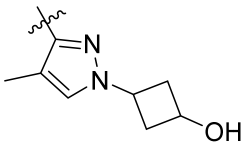
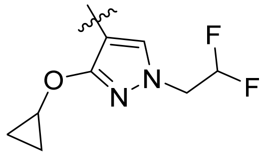
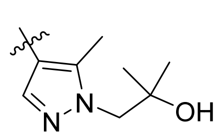
 ,  ,  ,  ,  ,

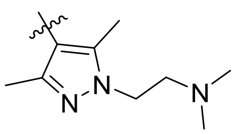
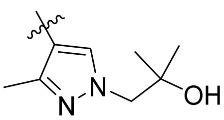
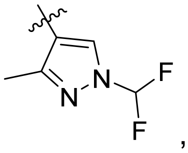
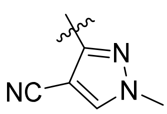
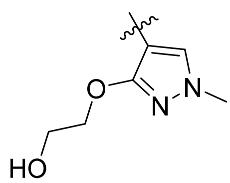
 ,  ,  ,  ,  ,

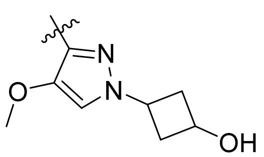
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

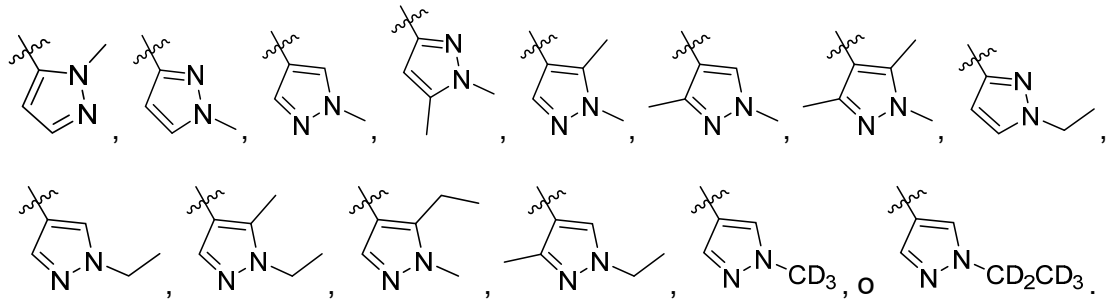
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

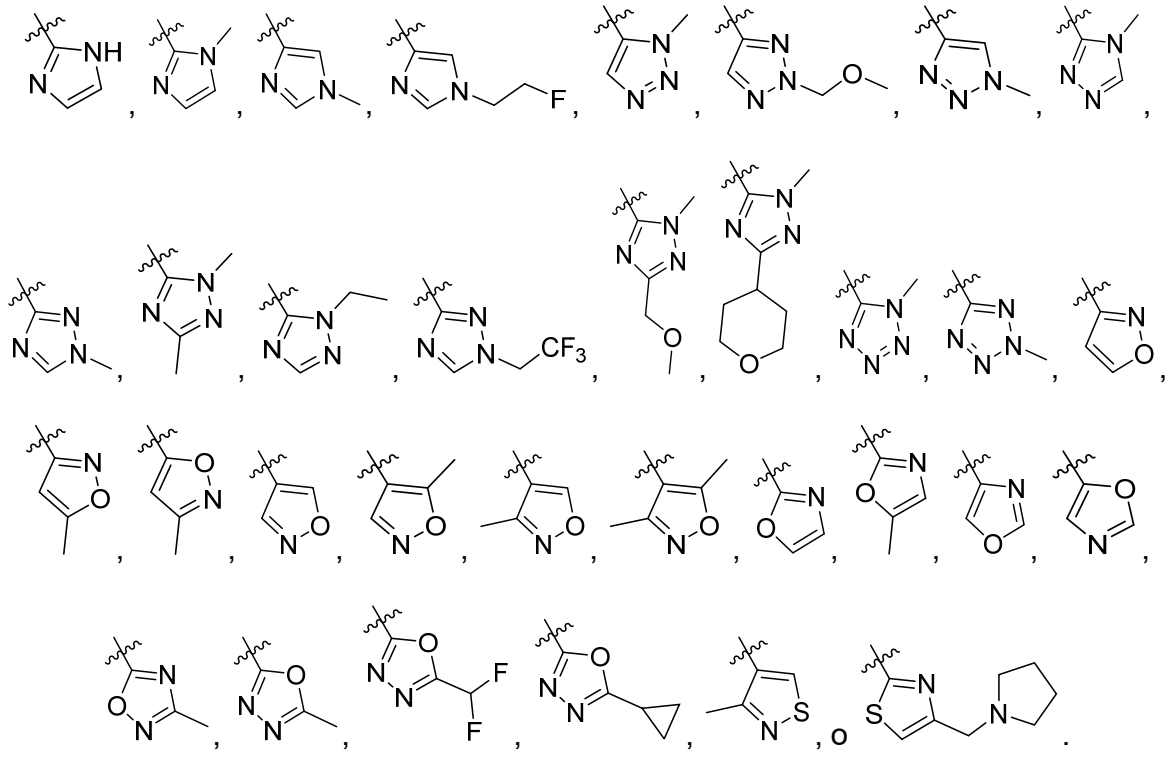
 ,  ,  ,  ,  , o

 .

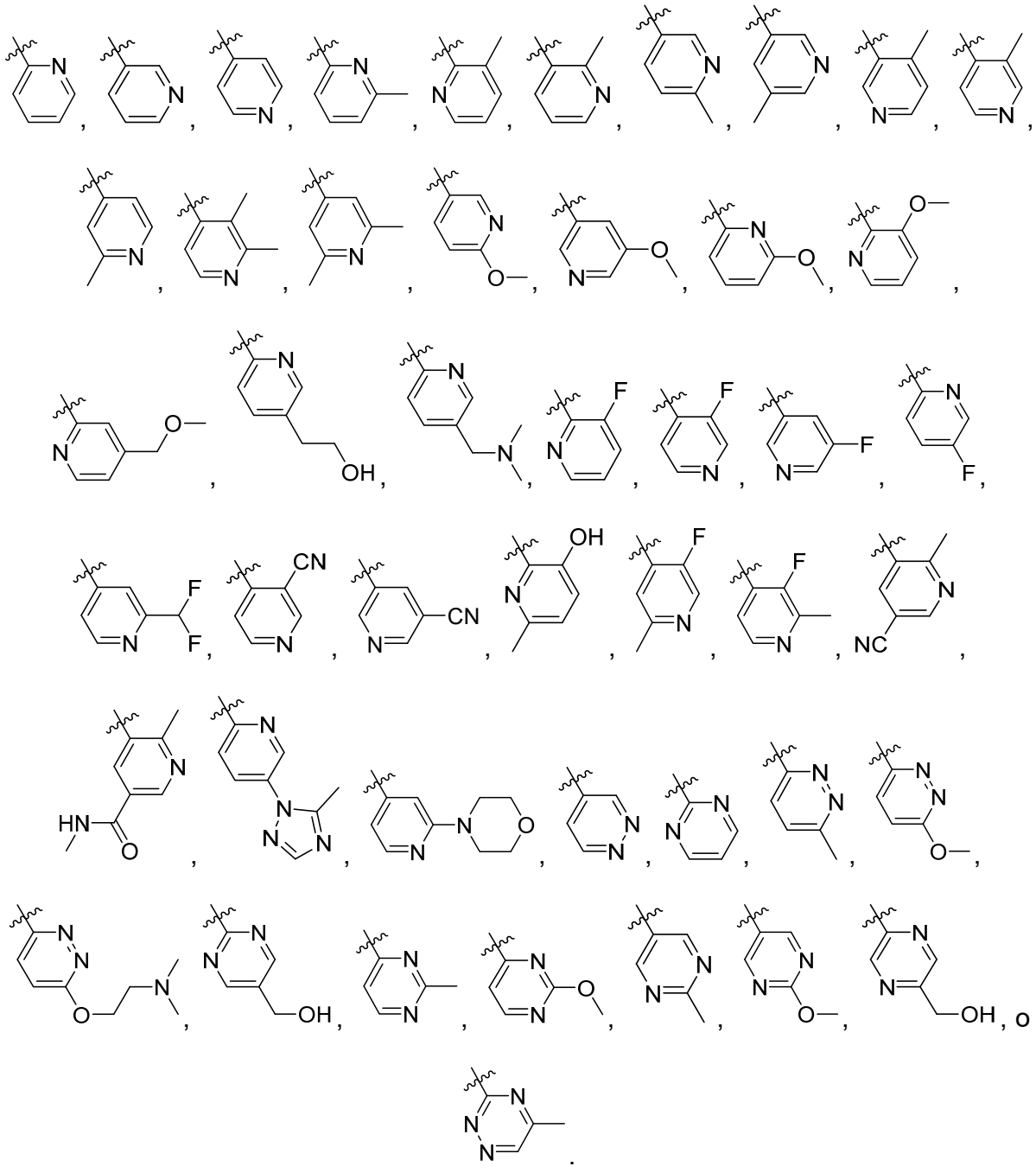
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



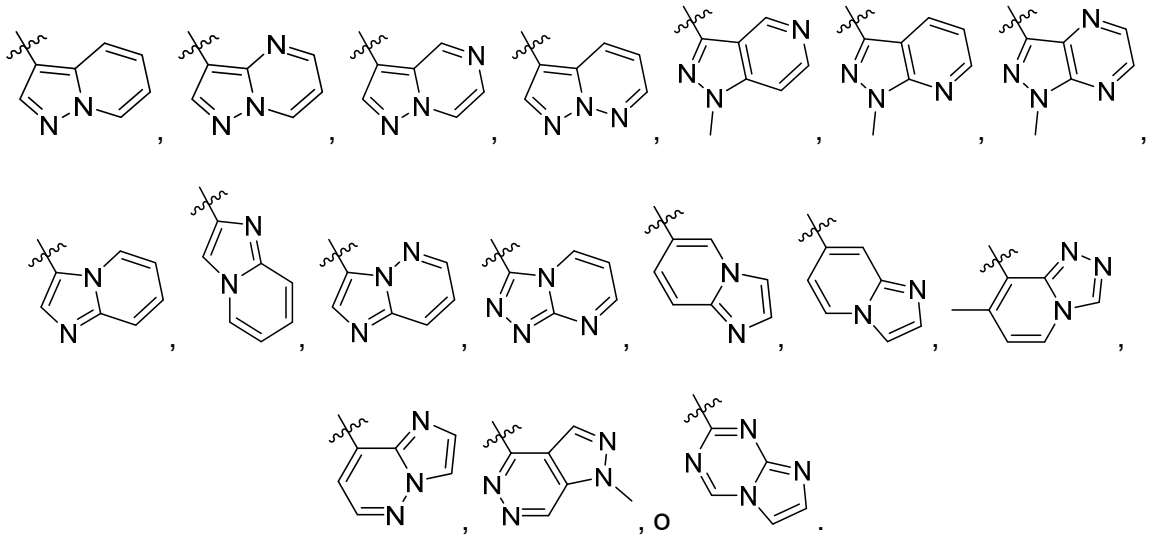
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



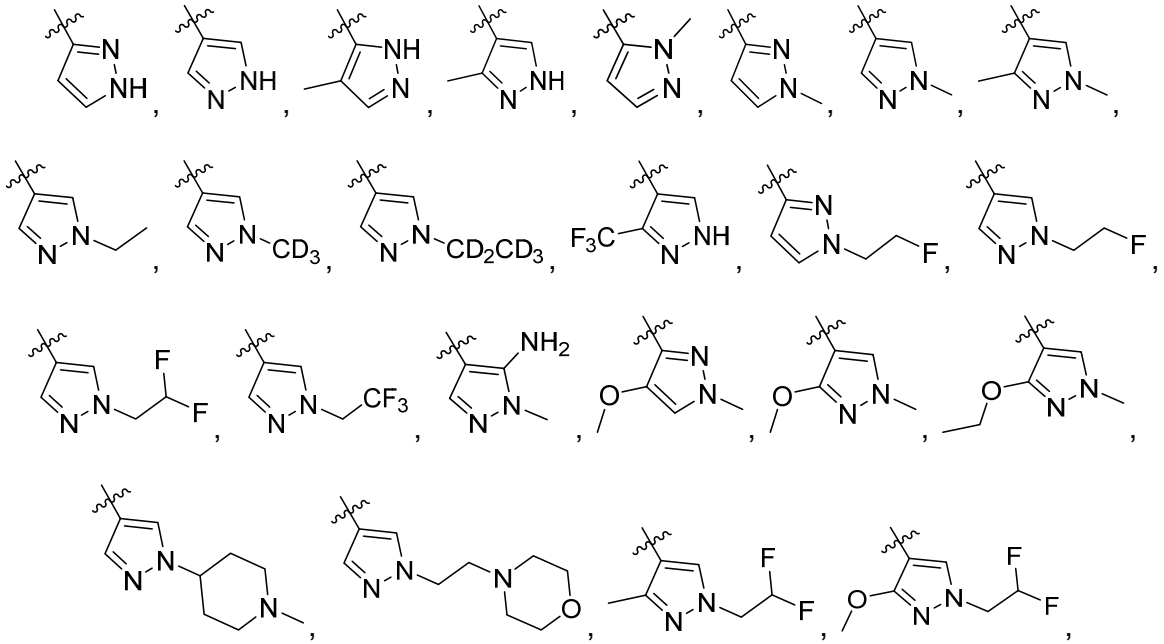
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:

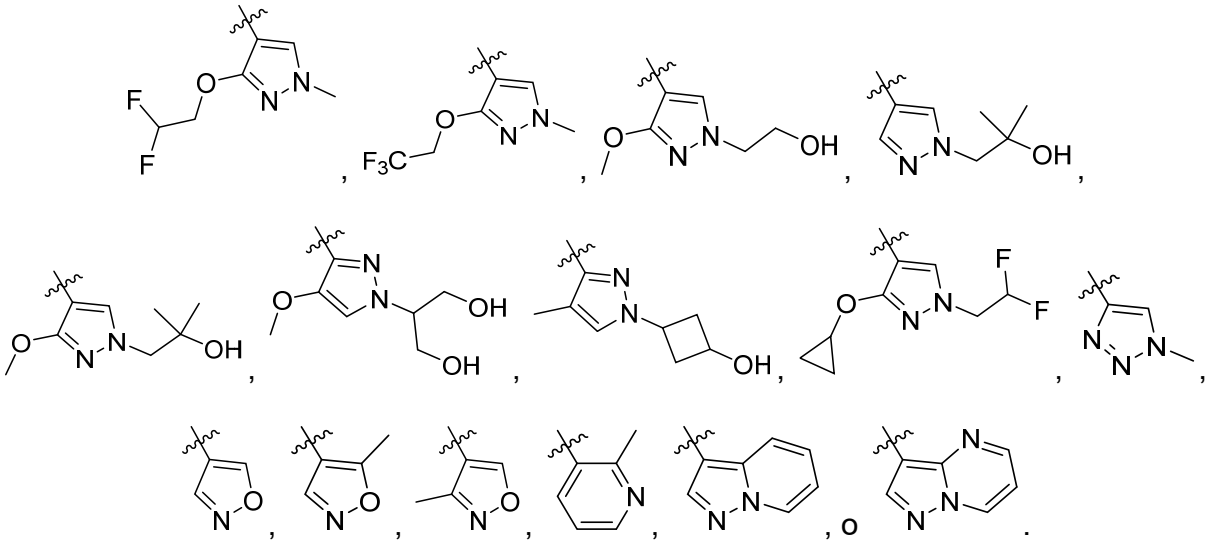


En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:

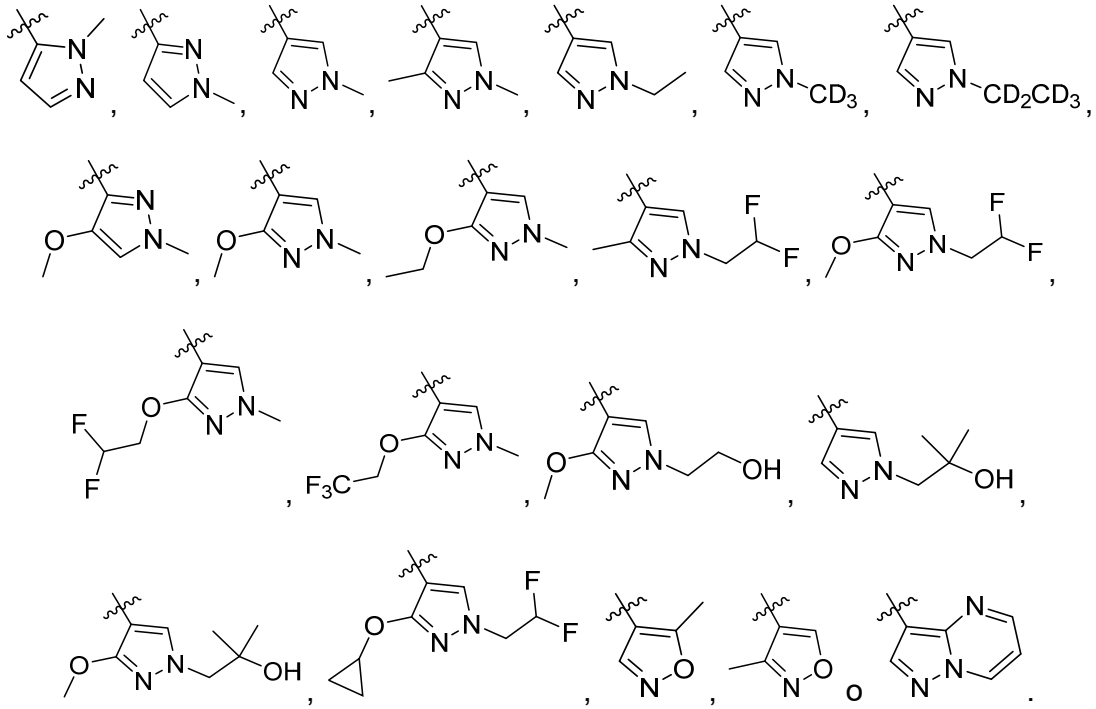


En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:

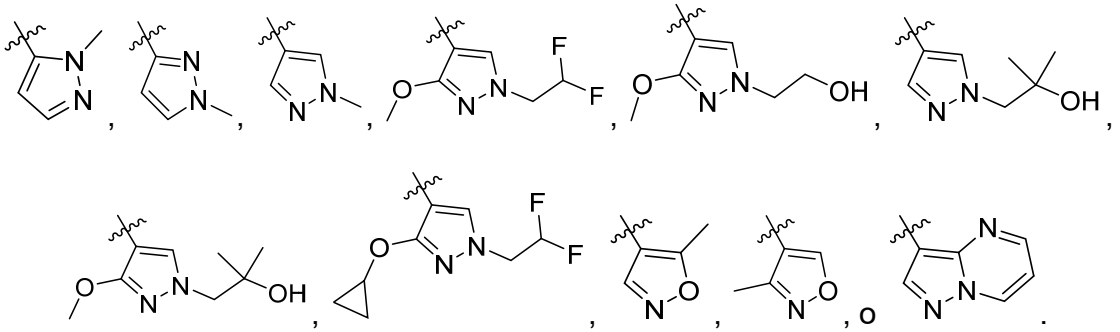




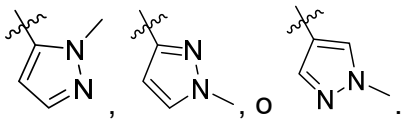
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:

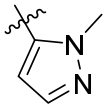


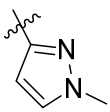
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:

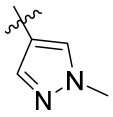


En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es  .

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un heterociclilo de 3 a 10 miembros, un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos, o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$.

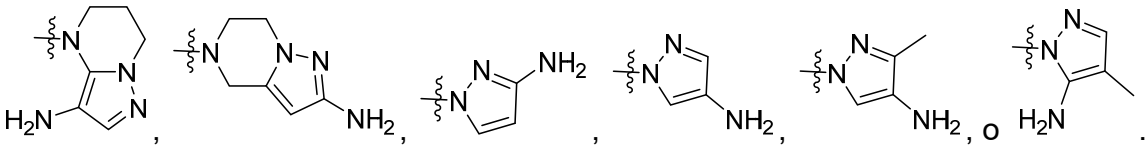
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de halo, -OH, -$N(R^{N1})(R^{N2})$, -CN, -alquilo $C_{(1-6)}$, -haloalquilo $C_{(1-6)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, y -Ohaloalquilo $C_{(1-6)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico de 5 a 12 miembros que contiene uno o más heteroátomos

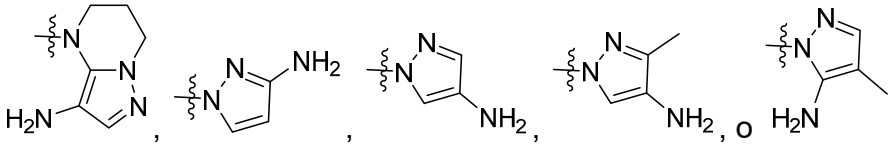
o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -N(R^{N1})(R^{N2}) y -alquilo $C_{(1-6)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar un sistema de anillo bicíclico 5,6 fusionado que contiene uno o más heteroátomos o un heteroarilo de 5 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -N(R^{N1})(R^{N2}) y -alquilo $C_{(1-6)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^2 y L-R^3 se combinan, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, para formar:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es -C(O)N(R^{N3})(R^{N4}).

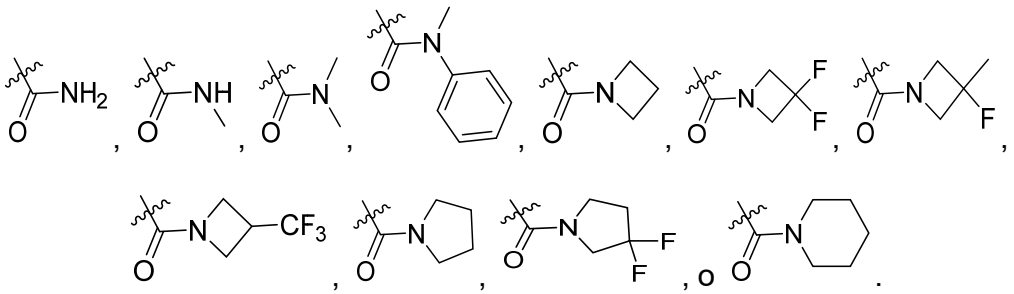
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N3} es hidrógeno o -alquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N3} es hidrógeno o $-CH_3$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N3} es hidrógeno. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N3} es -alquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N3} es $-CH_3$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N4} es hidrógeno, -alquilo $C_{(1-4)}$ o fenilo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N4} es hidrógeno, $-CH_3$ o fenilo. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N4} es hidrógeno. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N4} es -alquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, en donde R^{N4} es $-CH_3$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N4} es fenilo.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N3} y R^{N4} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 3 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de halo, -alquilo $C_{(1-4)}$, y -haloalquilo $C_{(1-4)}$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{N3} y R^{N4} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos seleccionados de flúor, $-CH_3$, y $-CF_3$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^3 es:



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{N1} y R^{N2} es independientemente para cada ocurrencia H o alquilo $C_{(1-3)}$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^{N1} y R^{N2} es hidrógeno.

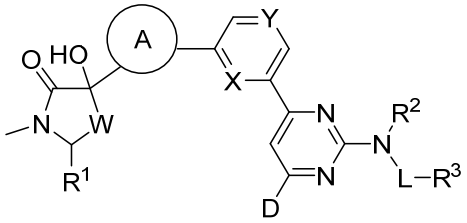
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es hidrógeno, cloro, flúor o $-CH_3$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es hidrógeno. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es protio. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es deuterio. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es cloro. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es flúor. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es $-CH_3$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno, cloro, flúor o $-CH_3$. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5

es protio. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es deuterio. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es cloro. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es flúor. En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^5 es $-CH_3$.

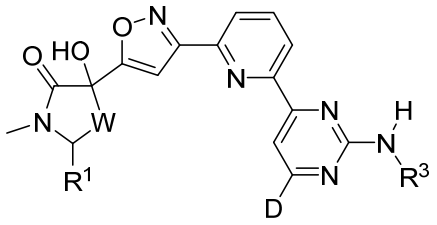
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I', o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^4 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno; R^4 es flúor; y R^5 es hidrógeno; R^4 es $-CH_3$; y R^5 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno, y R^5 es cloro; o R^4 es hidrógeno; y R^5 es $-CH_3$.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ih:



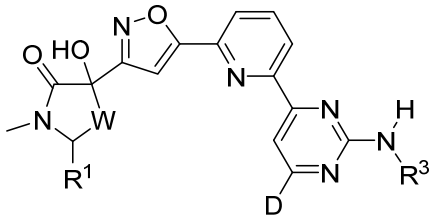
(Ih).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ih-1:



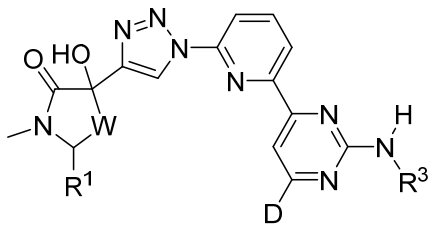
(Ih-1).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ih-2:



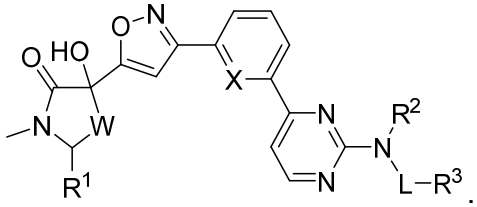
(Ih-2).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ih-3:



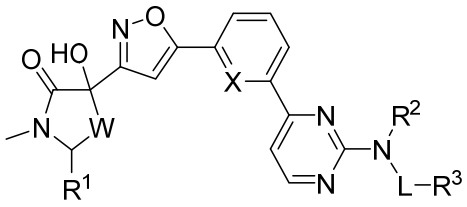
(Ih-3).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ig-1:



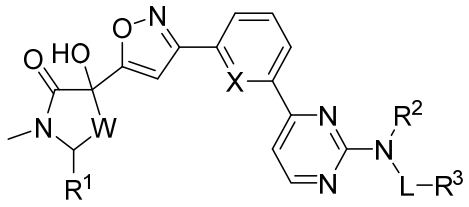
(Ig-1).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ig-2:



(Ig-2).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ig-1:



(Ig-1),

en donde:

W es CH_2 o CF_2;

X es N o C-H;

R^1 es hidrógeno;

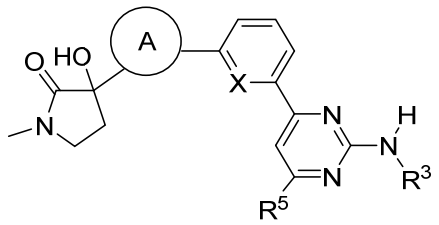
R^2 es hidrógeno;

L está ausente o es -alquileno $C_{(1-4)}$;

R^3 es un heteroarilo de 5 a 10 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3e};

cada R^{3e} es independientemente -alquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, o -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de flúor y -OH.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que es un compuesto de la Fórmula Ii:



(Ii)

en donde:

A es triazolilo o isoxazolilo;

X es N o C-H;

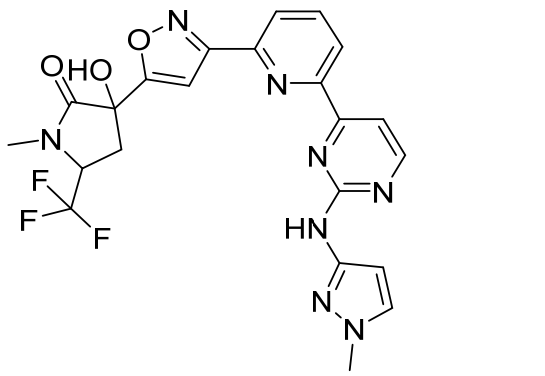
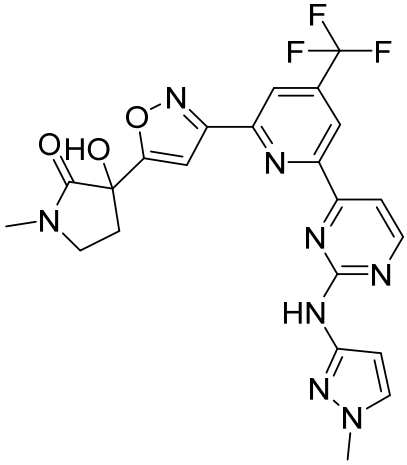
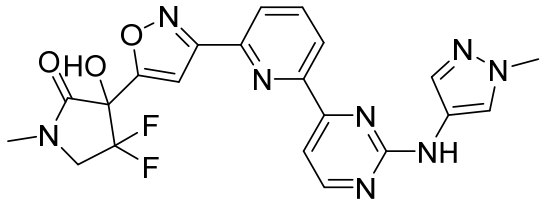
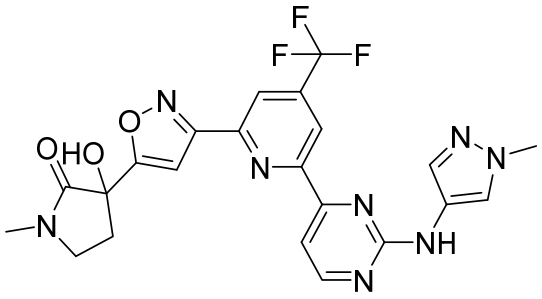
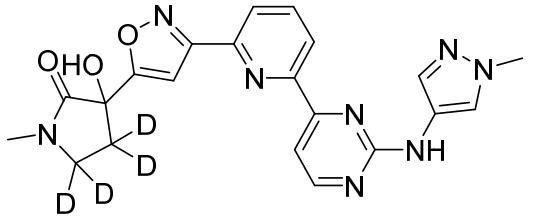
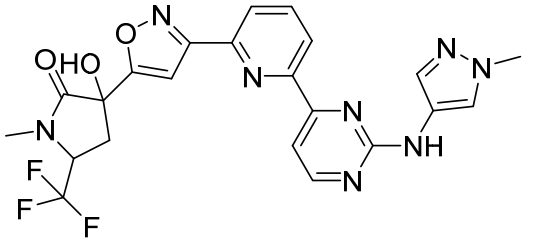
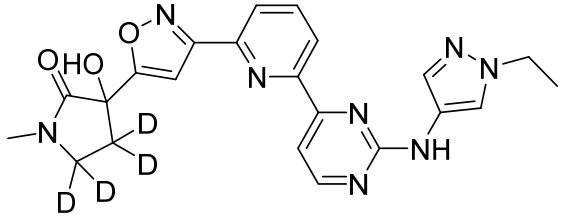
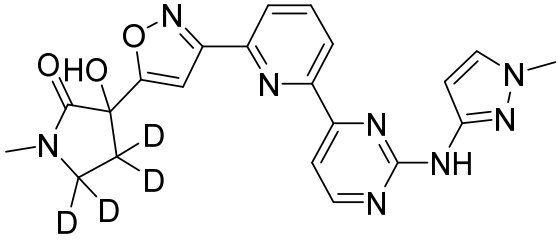
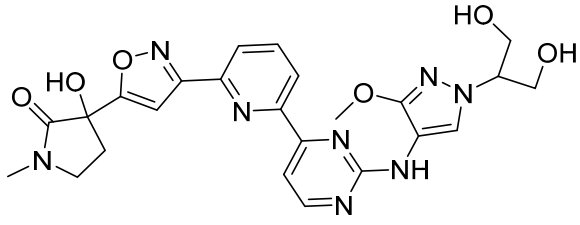
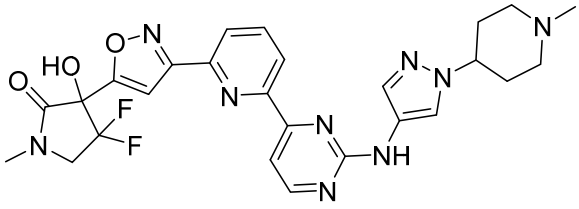
R^3 es un heteroarilo de 5 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno a cinco grupos R^{3e};

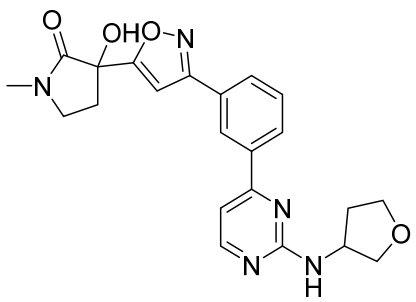
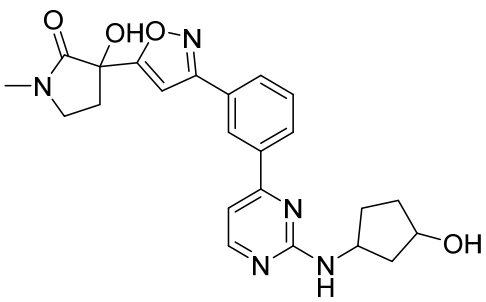
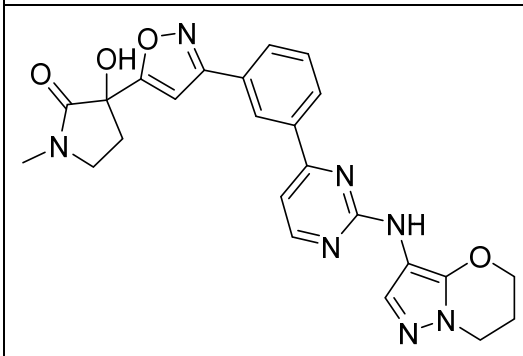
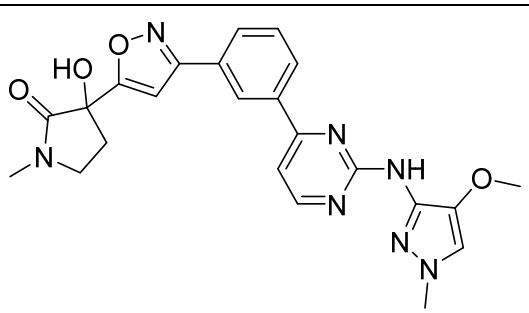
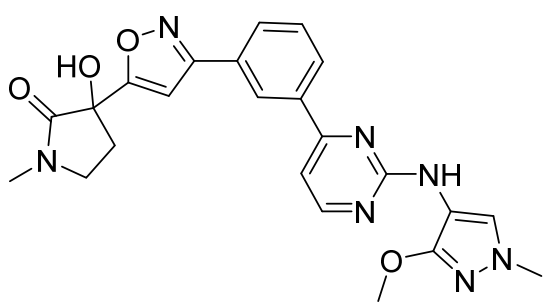
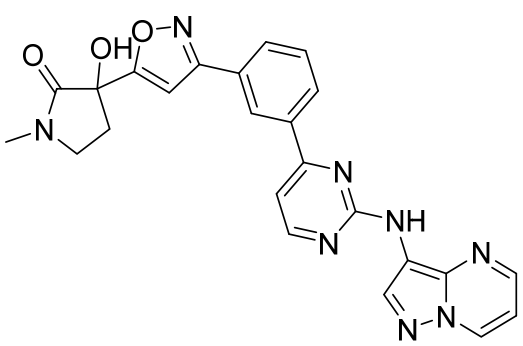
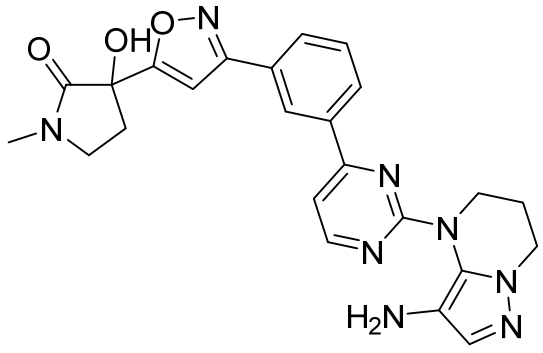
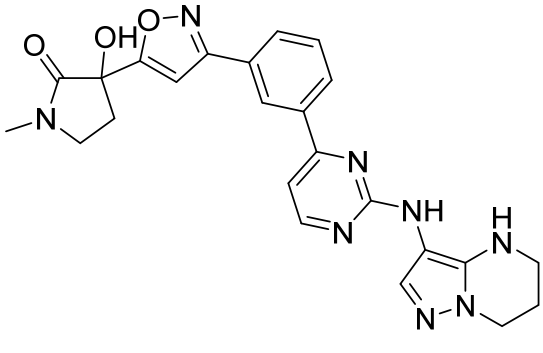
cada R^{3e} es independientemente -alquilo $C_{(1-6)}$, -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, -Oalquilo $C_{(1-6)}$, o -Ocicloalquilo $C_{(3-8)}$, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno a cinco grupos seleccionados de flúor y -OH;

R^5 es protio (^1H) o deuterio (^2H).

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una estructura como se muestra en la Tabla 1A a 1D.

Tabla 1A

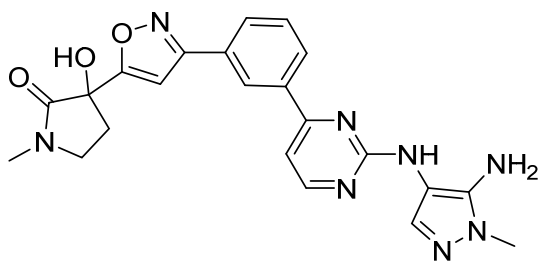
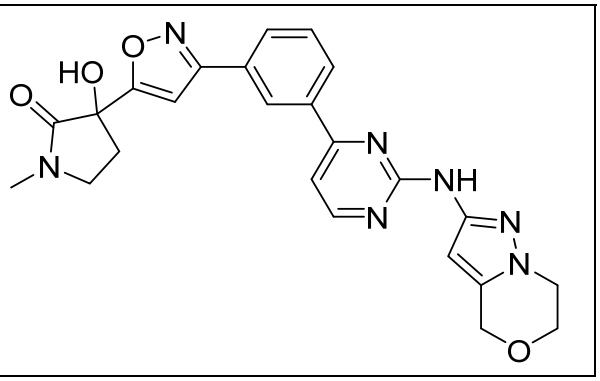
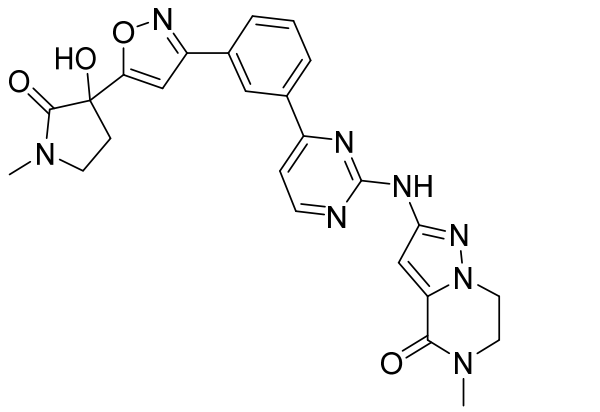
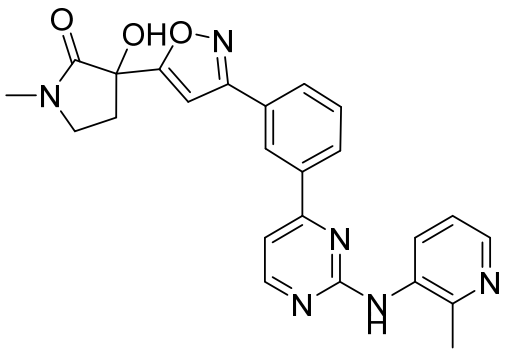
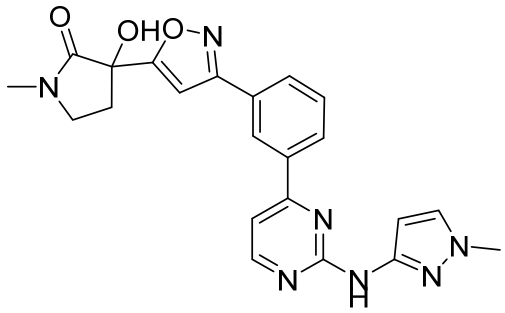
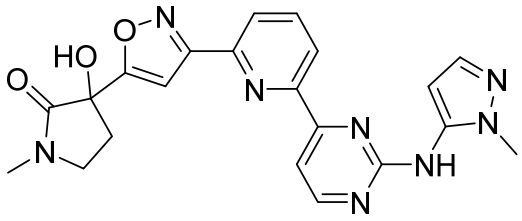
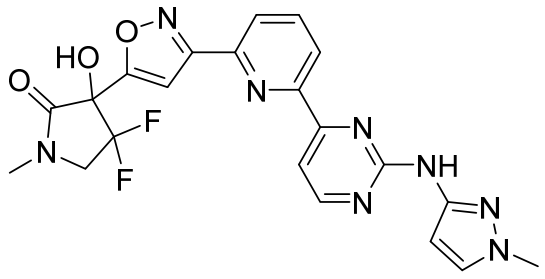
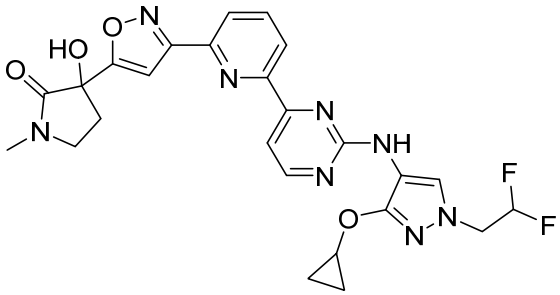
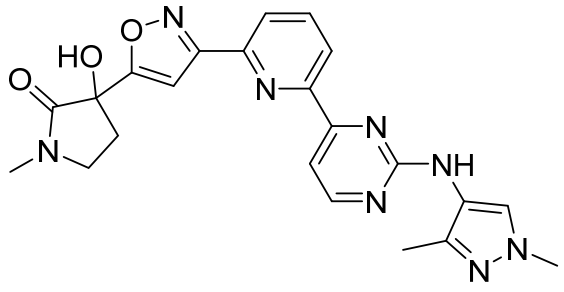
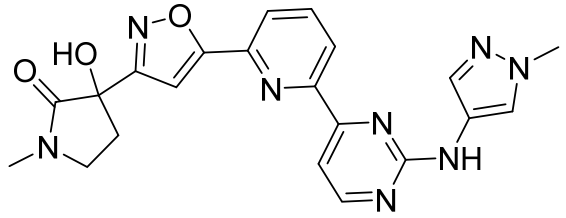
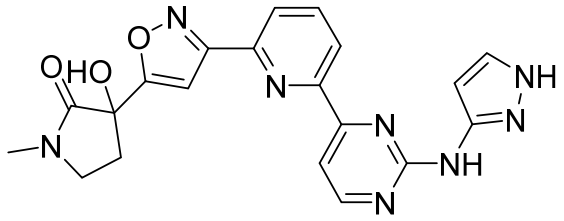
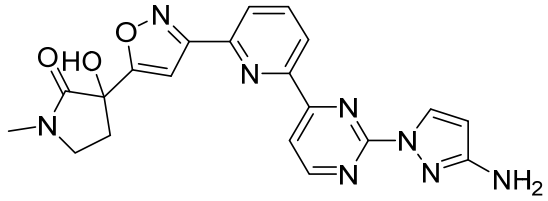
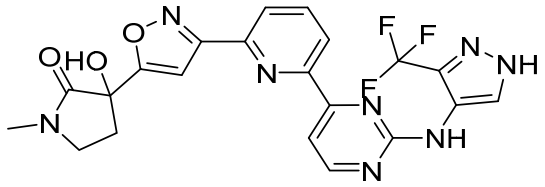
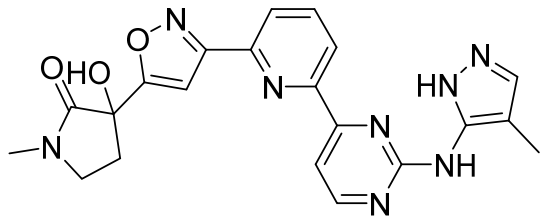
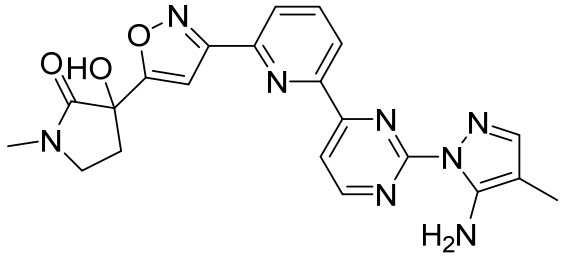
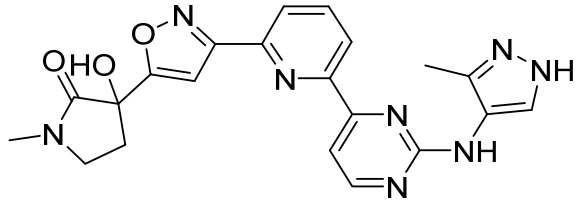
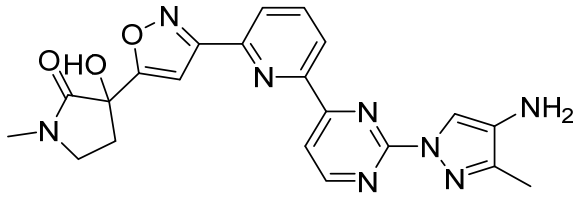
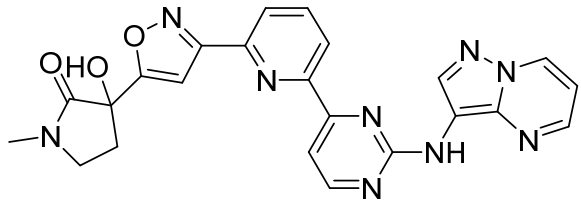
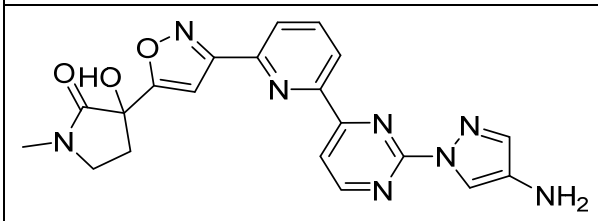
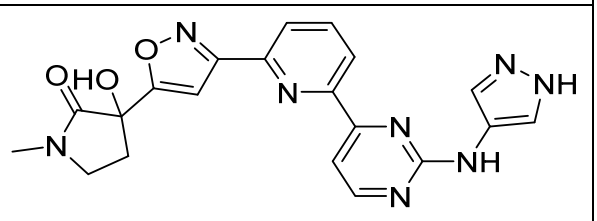
	

Tabla 1B

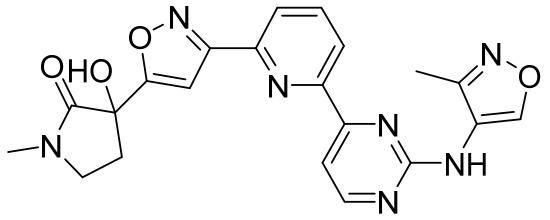
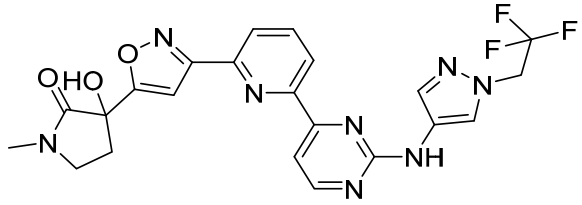
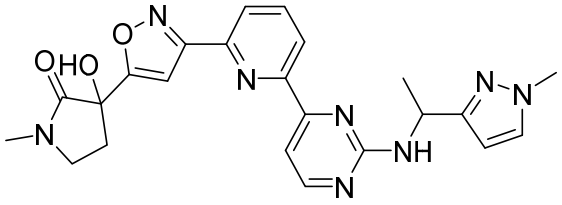
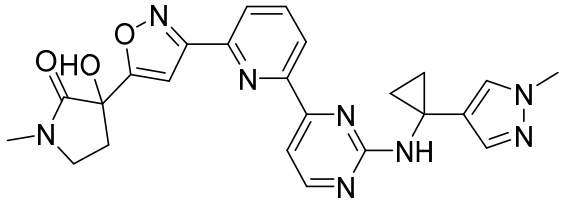
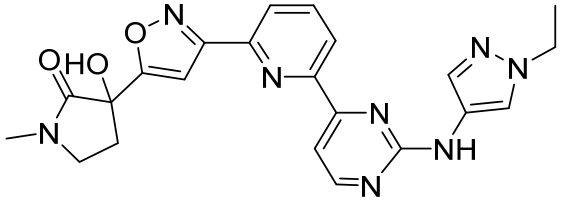
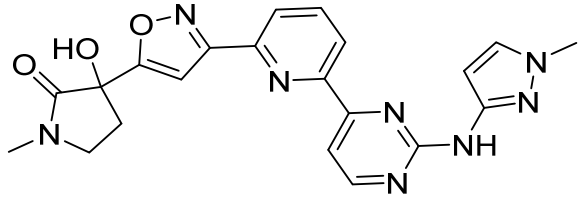
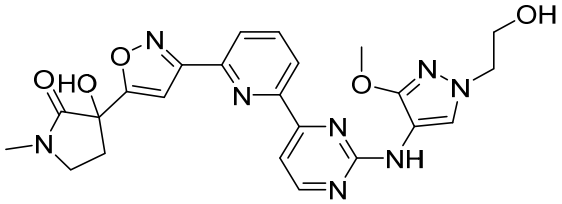
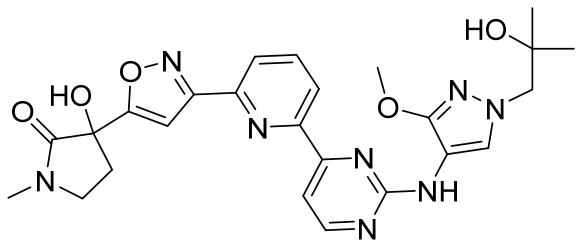
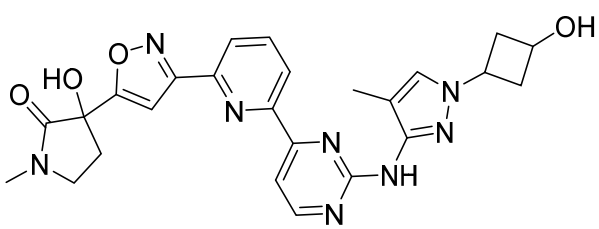
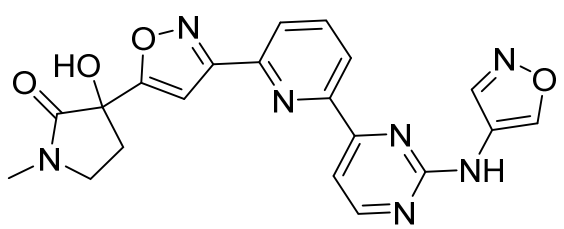
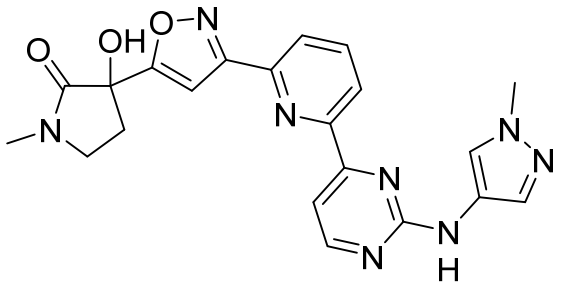
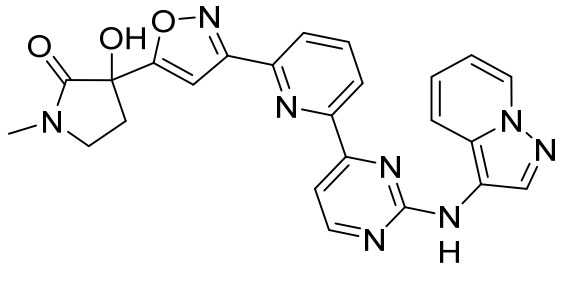
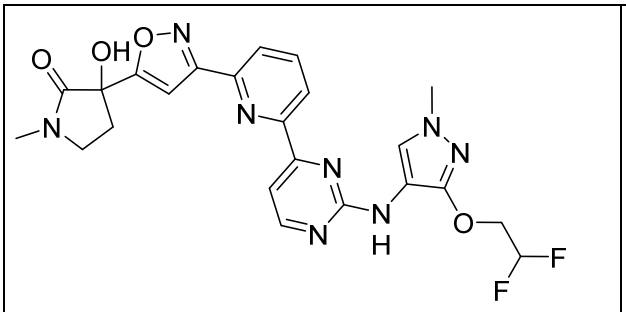
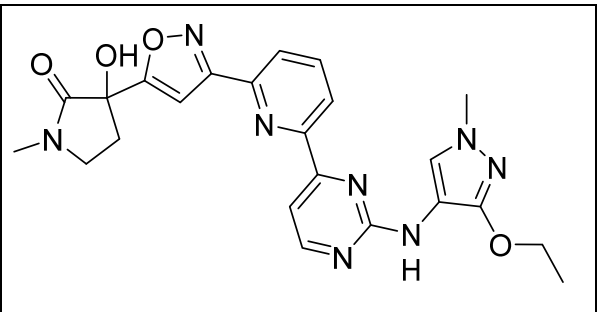
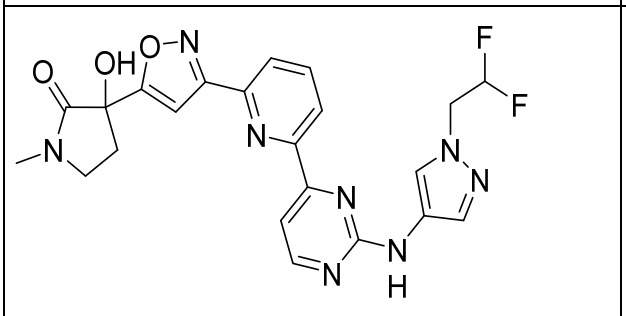
	

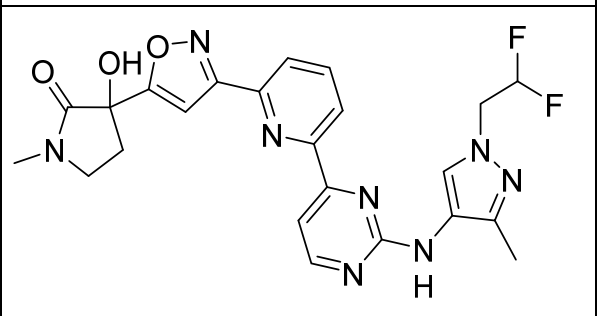
Tabla 1C

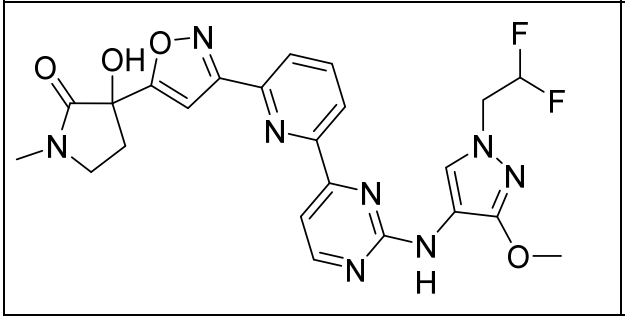
	
	
	
	
	

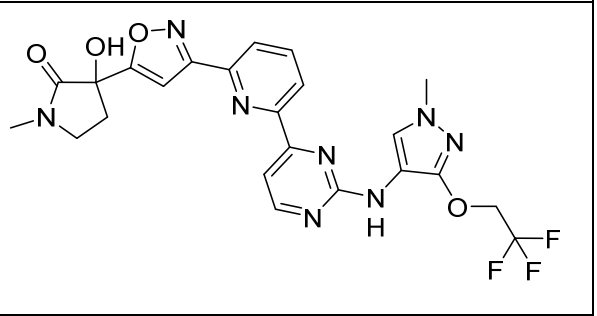


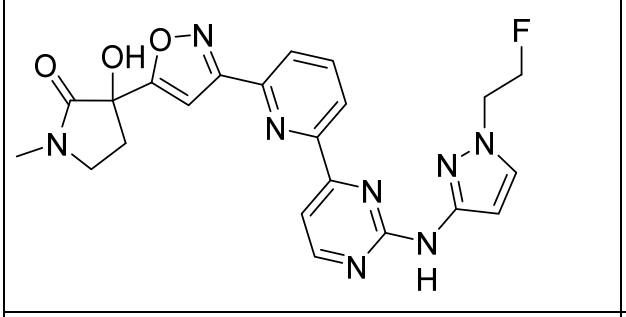


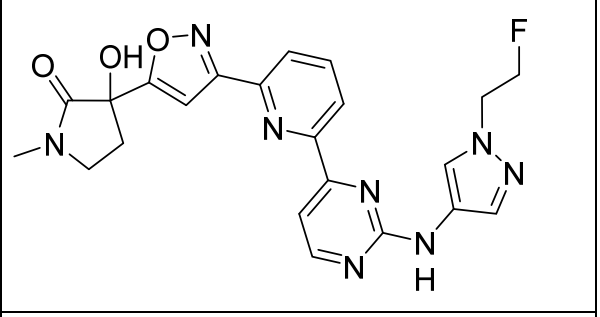


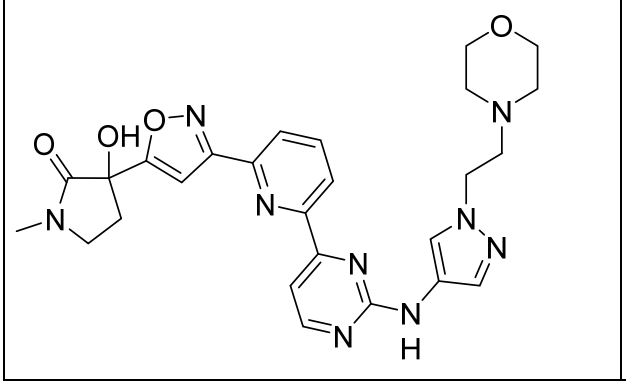












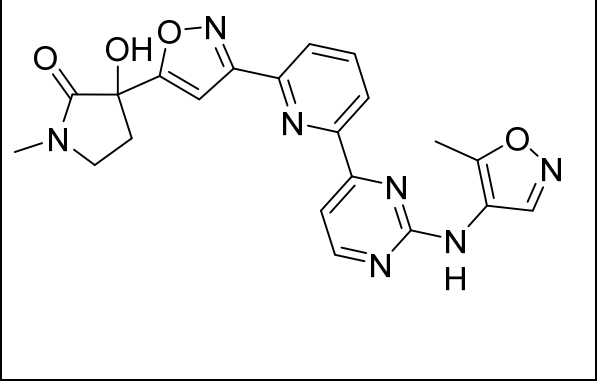
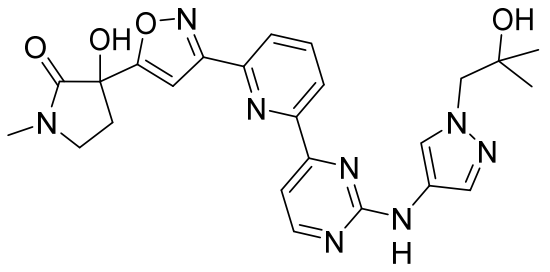
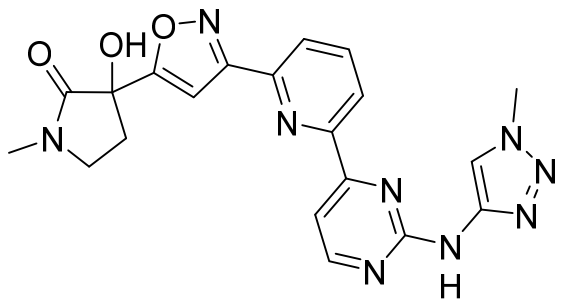
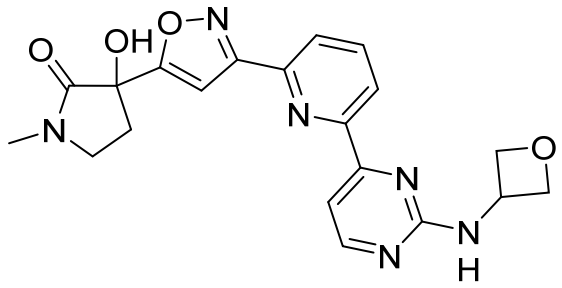
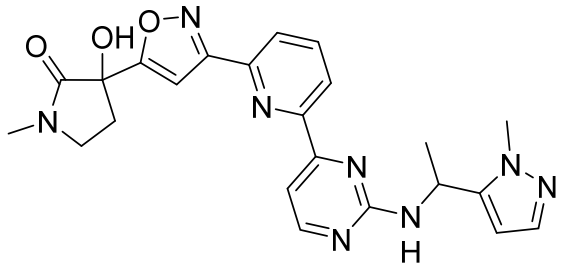
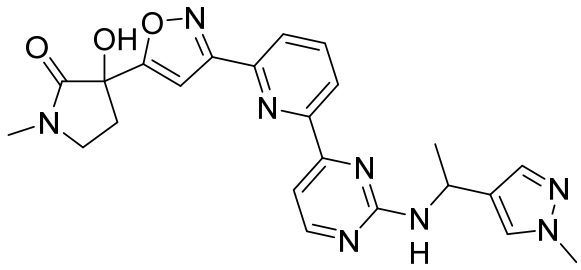
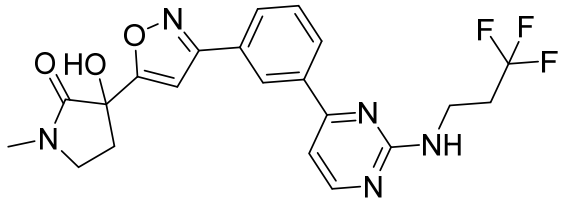
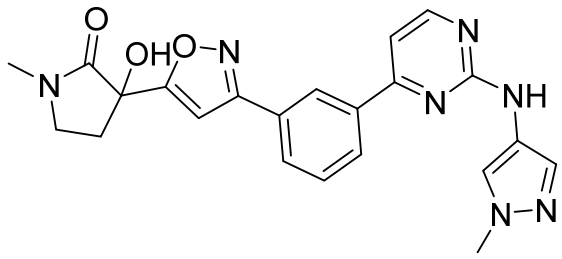
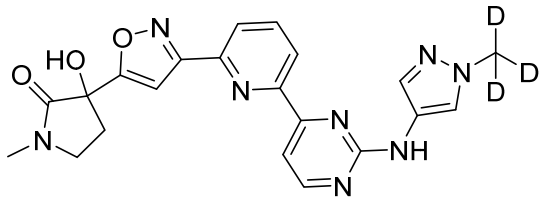
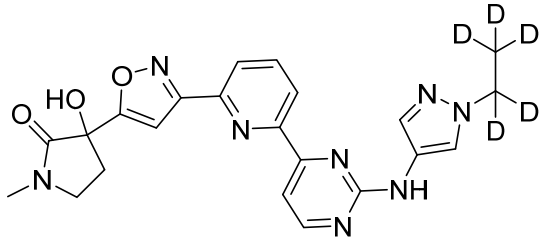
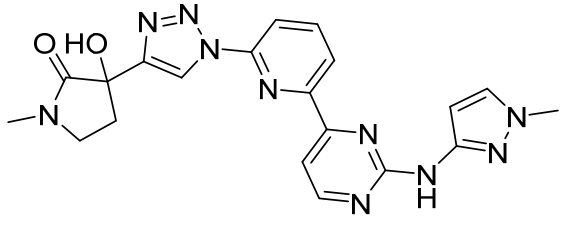
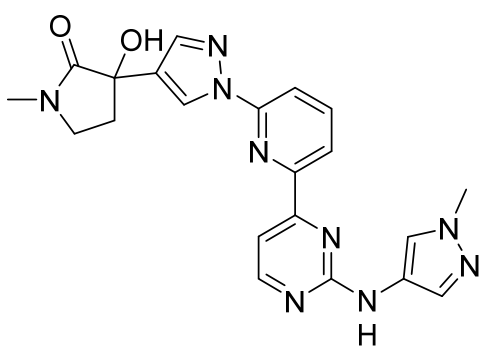
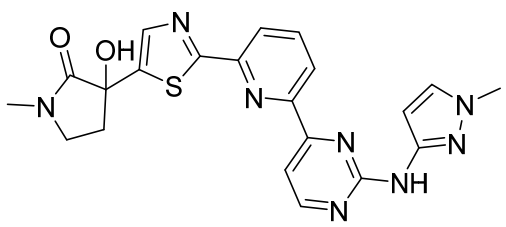
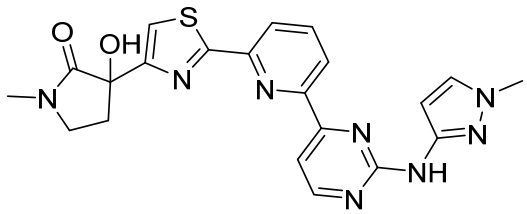
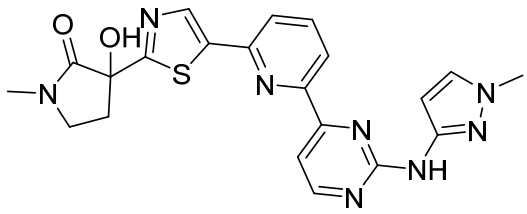
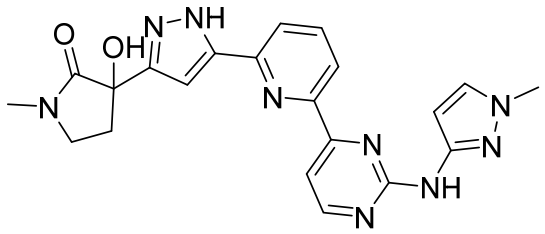


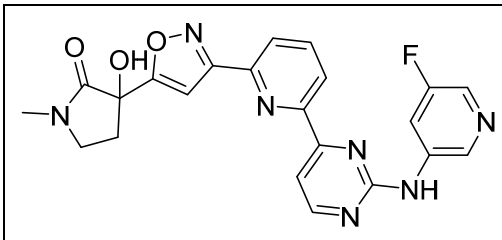
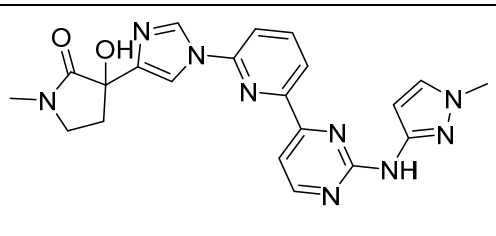
Tabla 1D

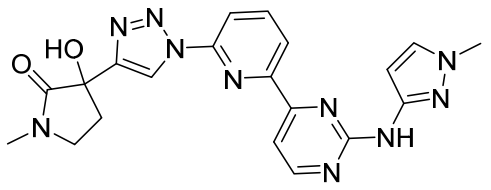
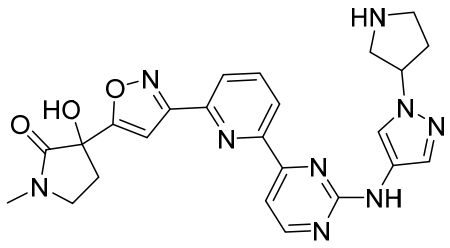
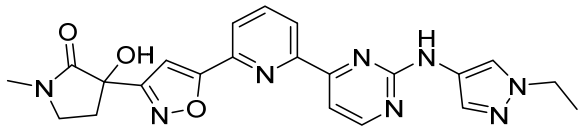
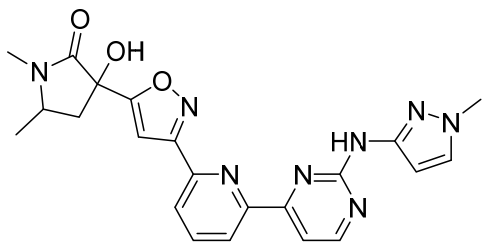
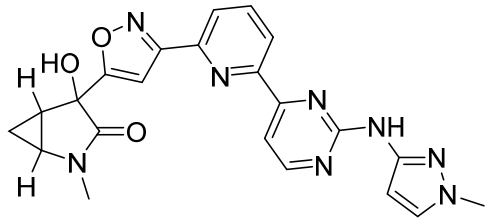
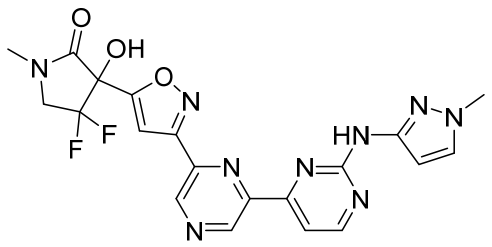
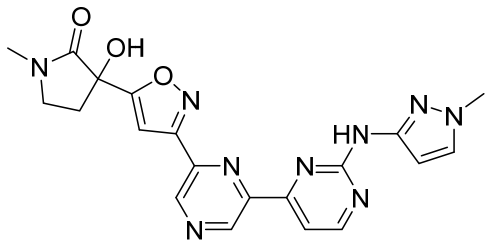
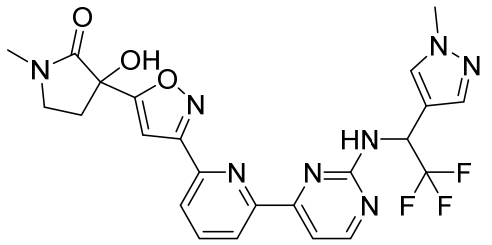
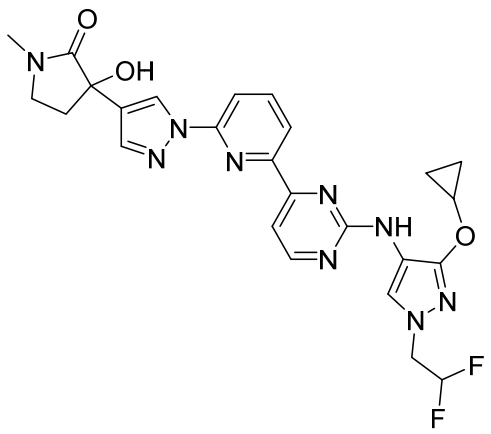
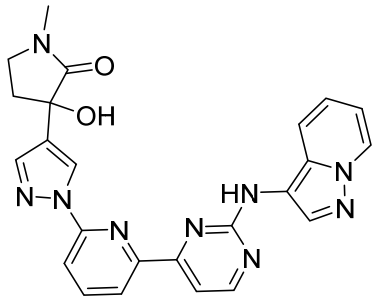
	
	
	
	
	

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una estructura como se muestra en las Tablas 1E a 1U.

Tabla 1E

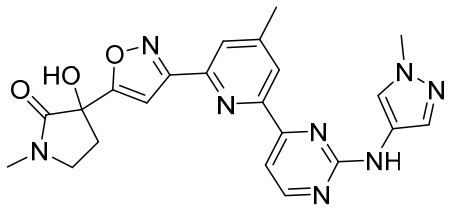
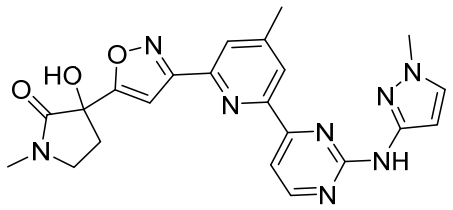
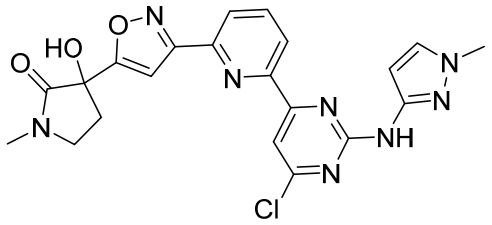
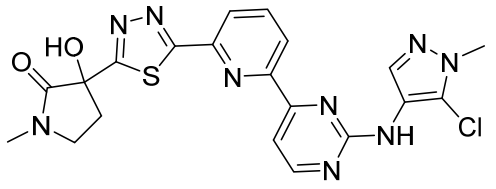
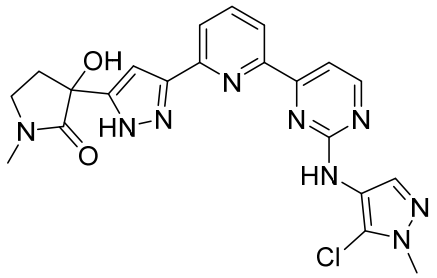
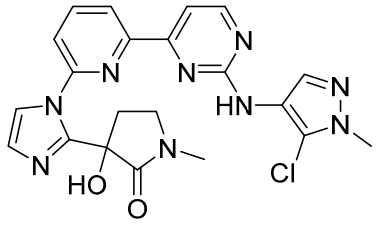
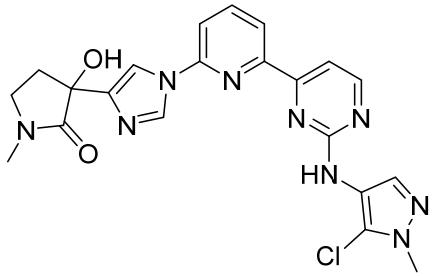
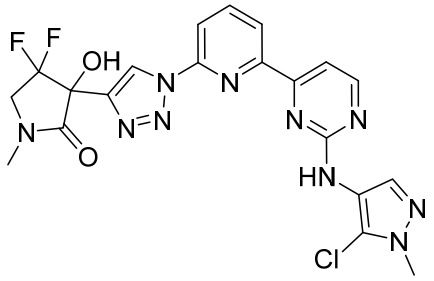
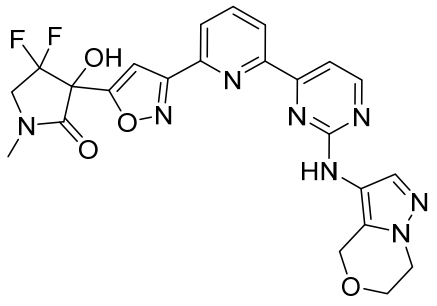
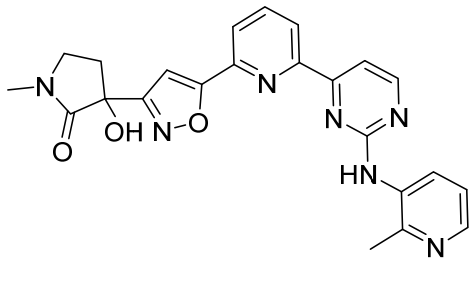
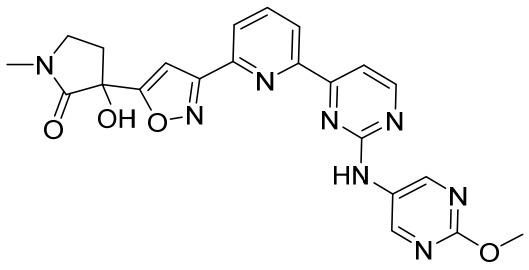
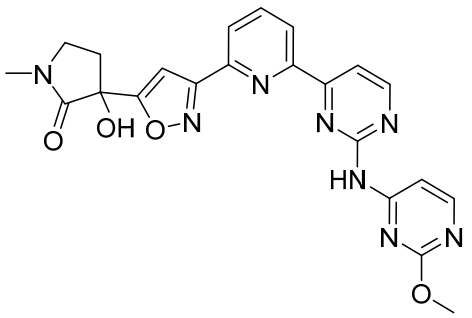
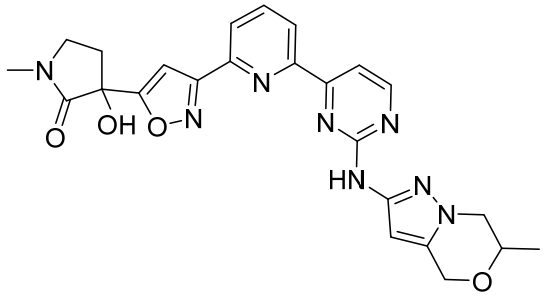
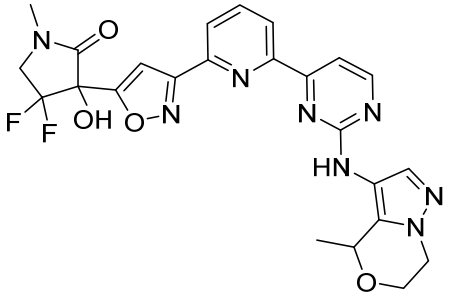
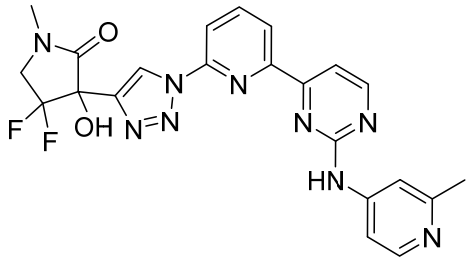
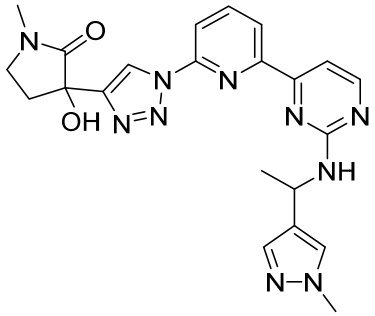
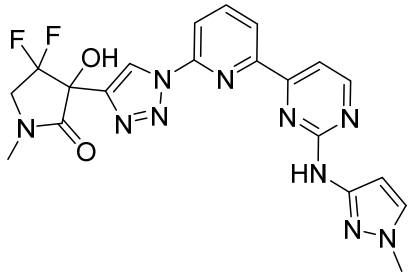
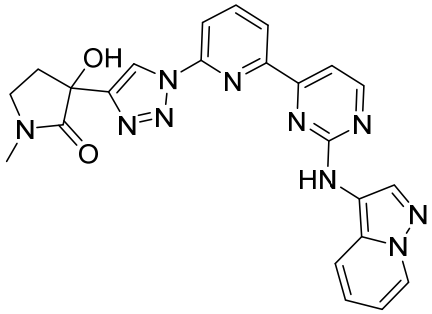
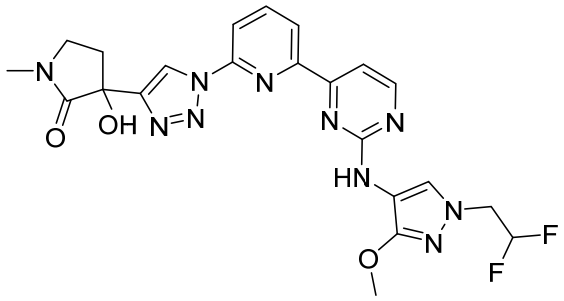
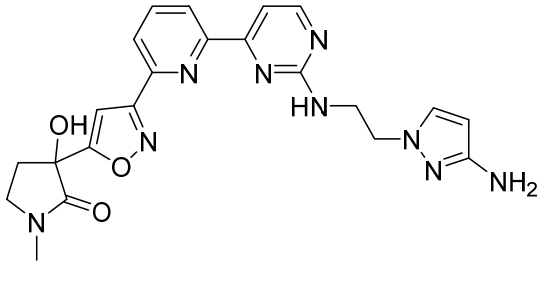
	
	
	
	

Tabla 1F

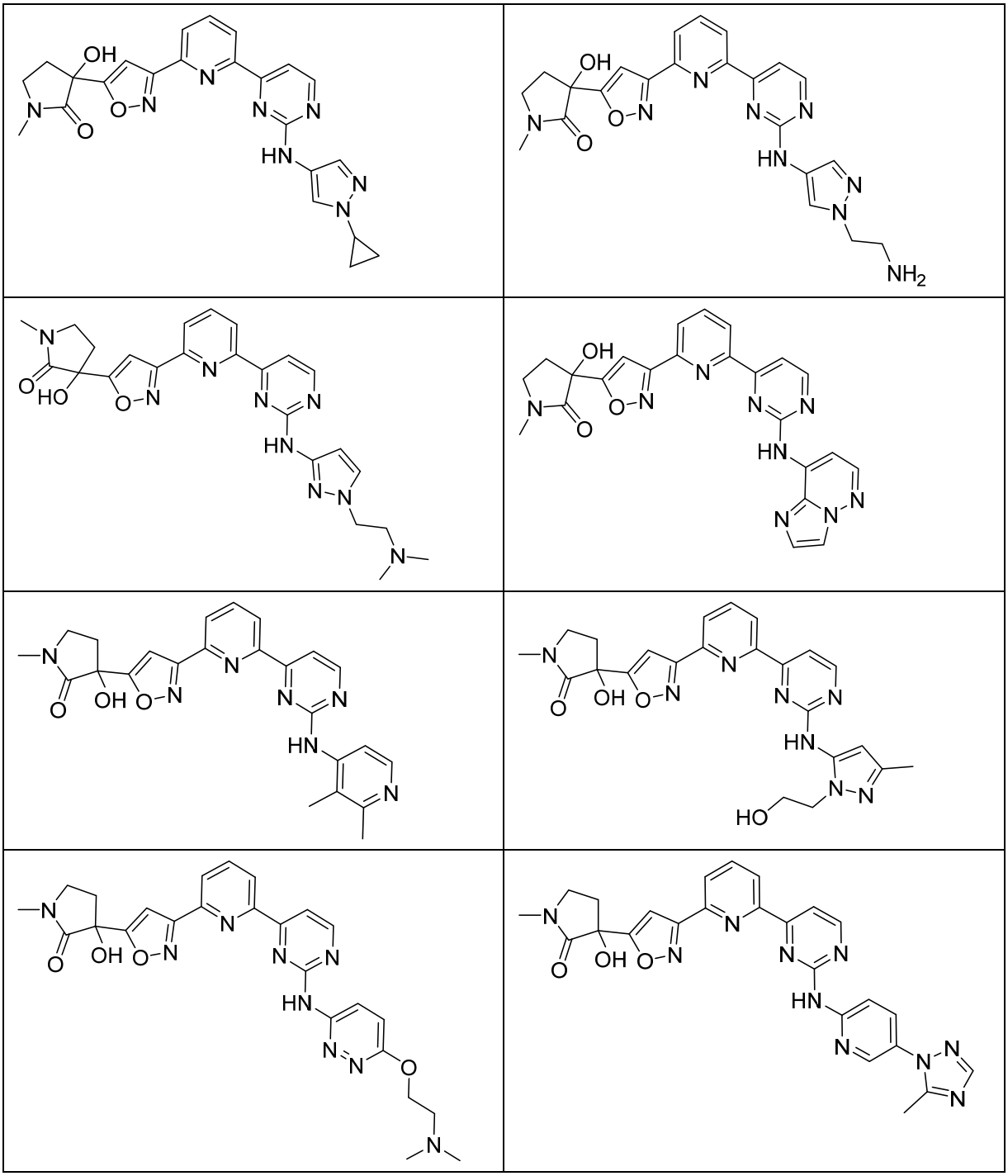
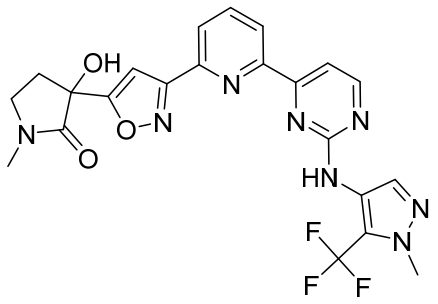
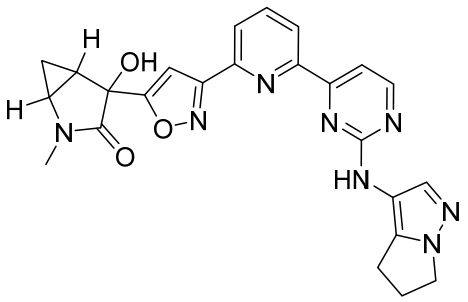
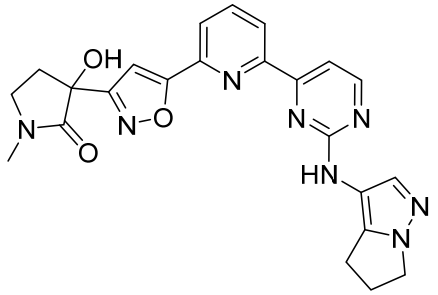
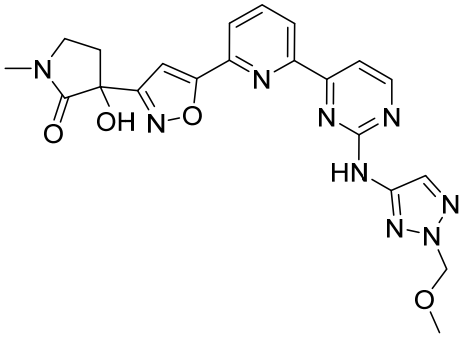
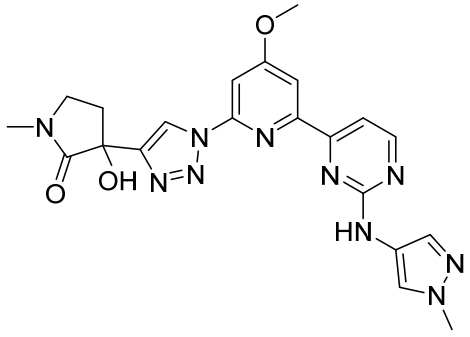
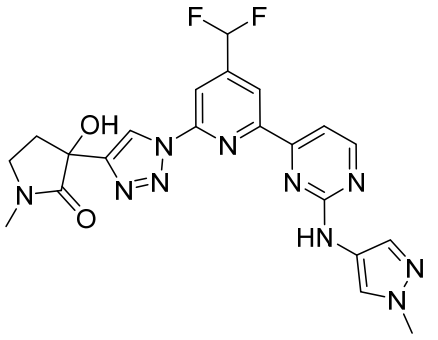
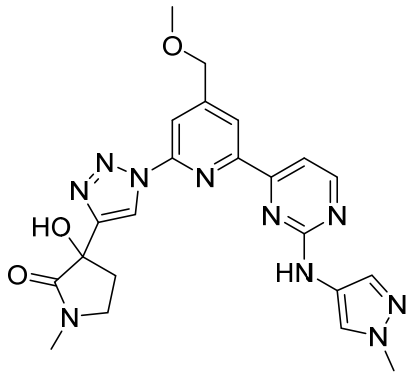
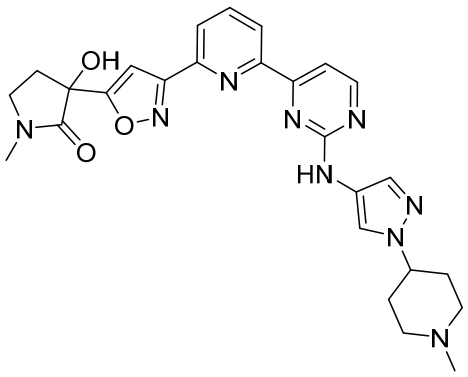
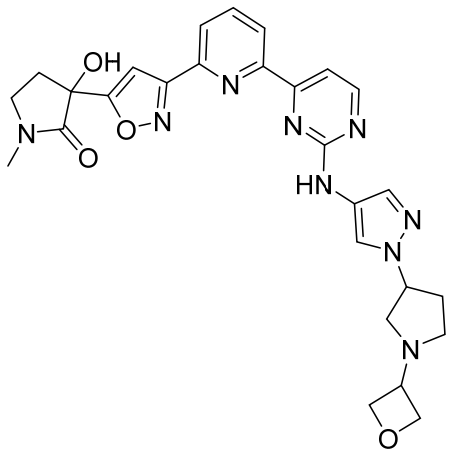
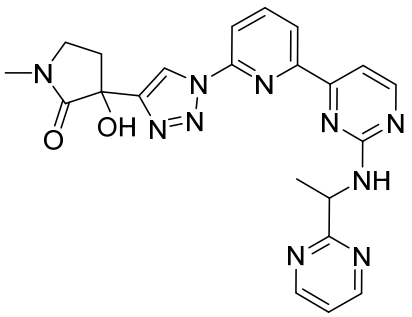
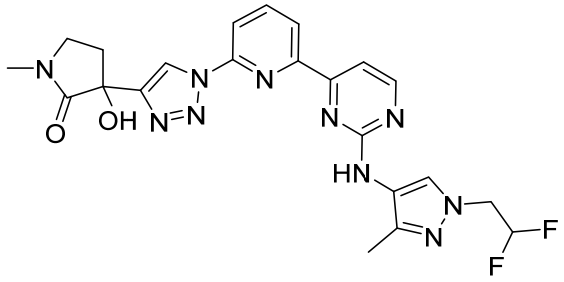
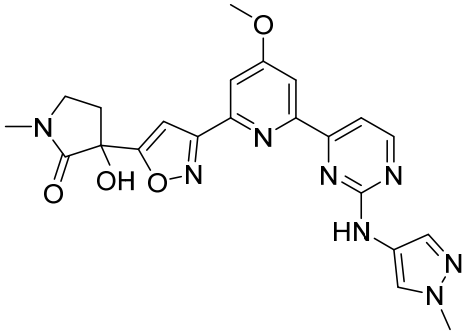
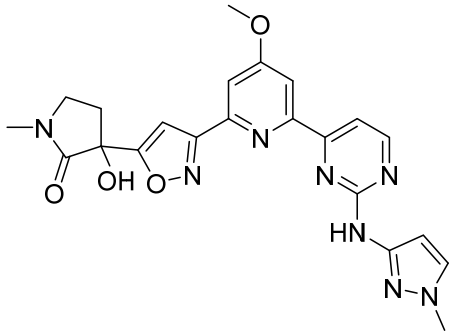
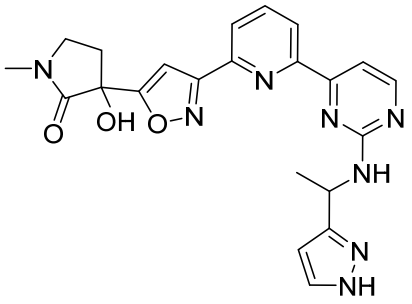
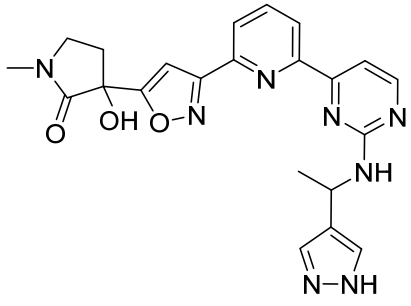
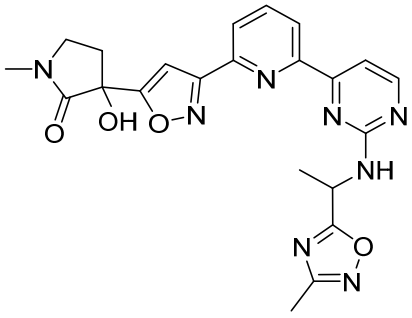


Tabla 1G

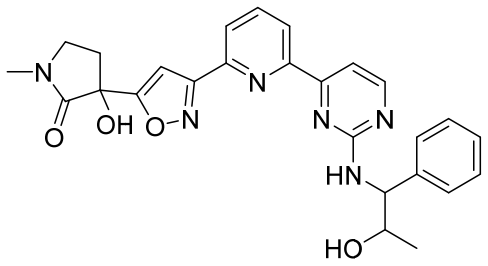
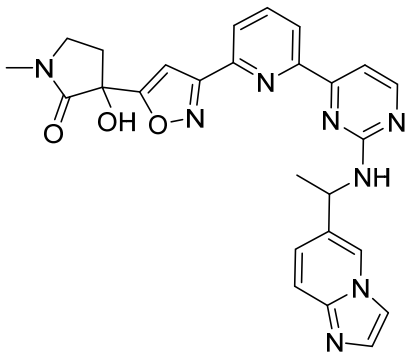
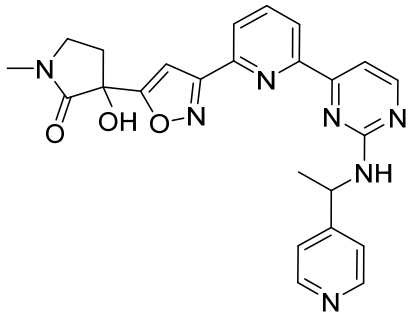
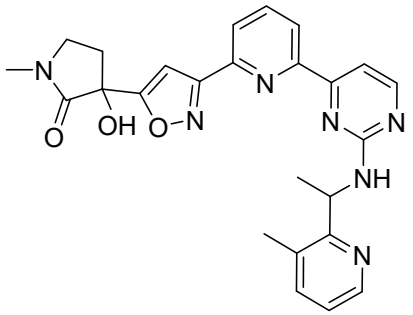
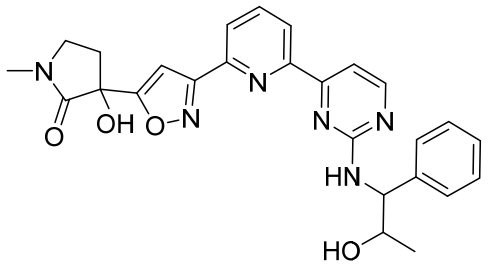
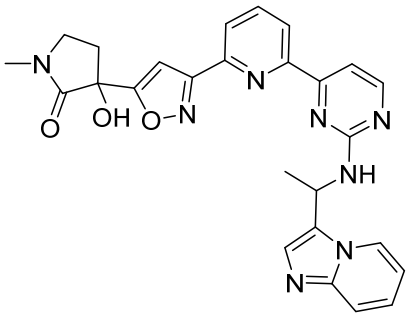
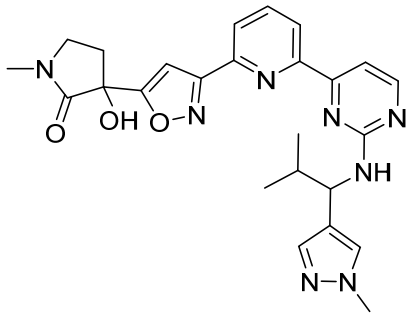
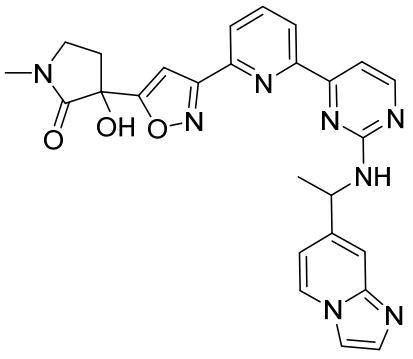
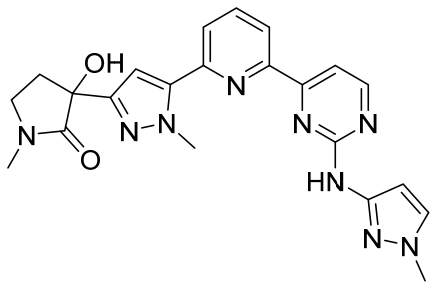
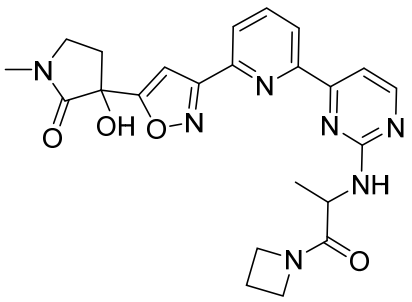
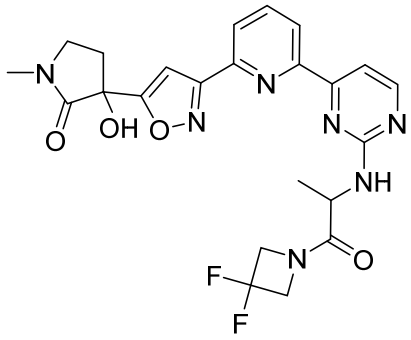
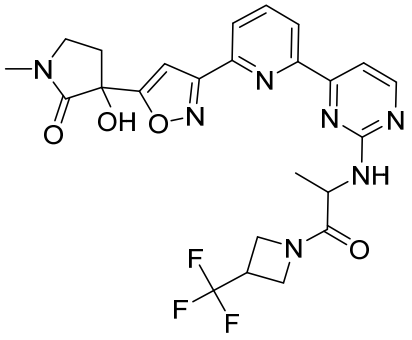
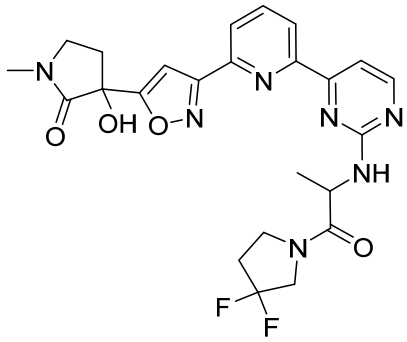
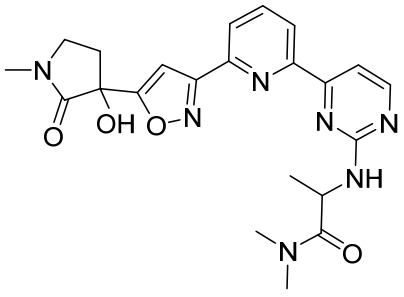
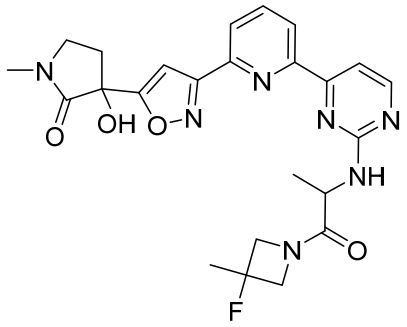
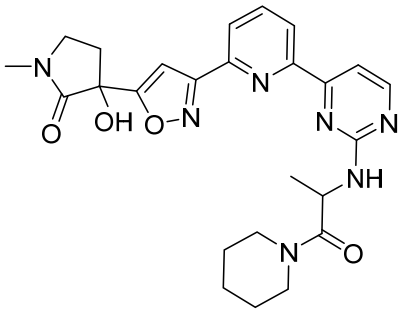
	
	

Tabla 1H

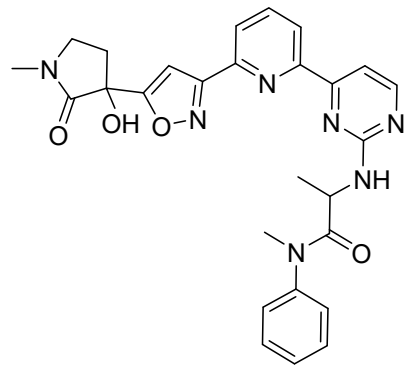
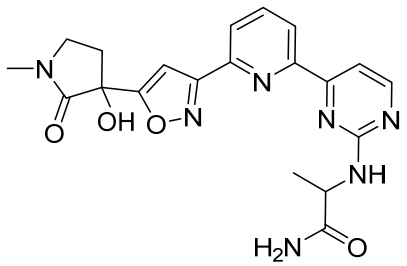
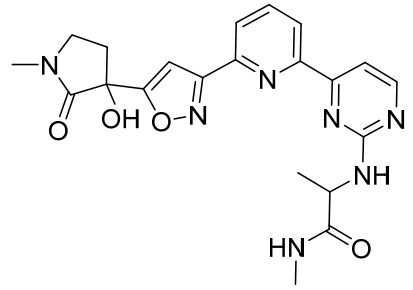
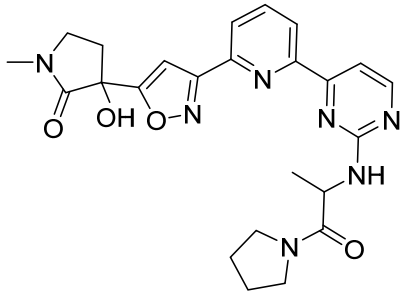
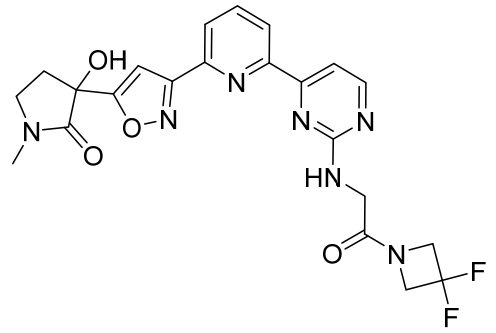
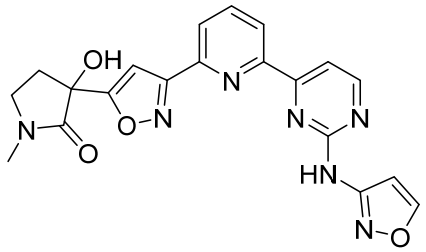
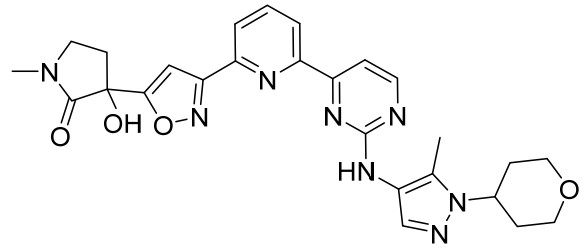
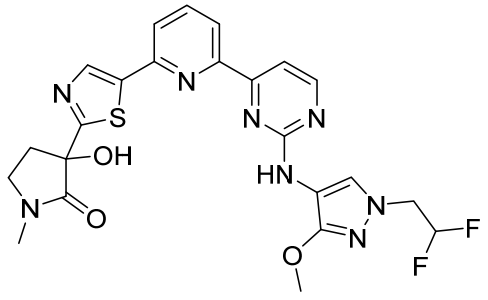
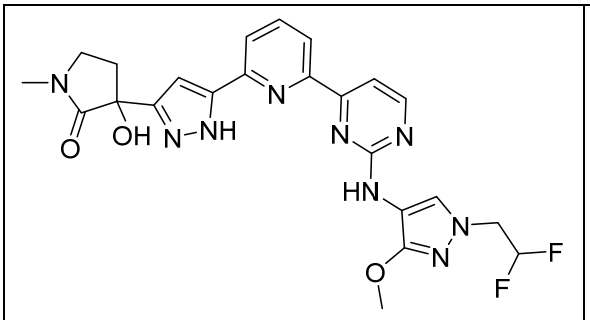
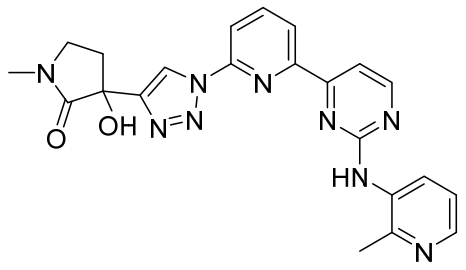
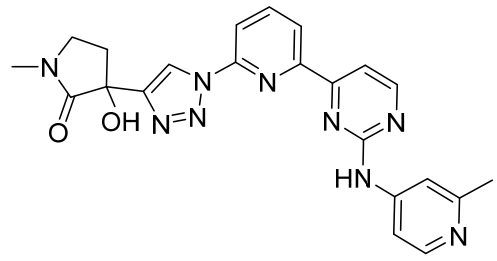
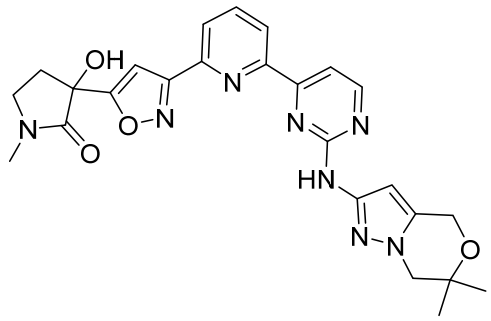
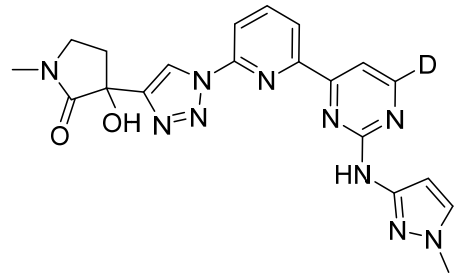
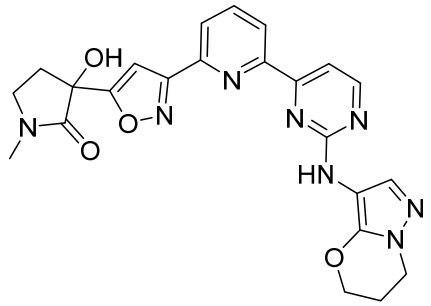
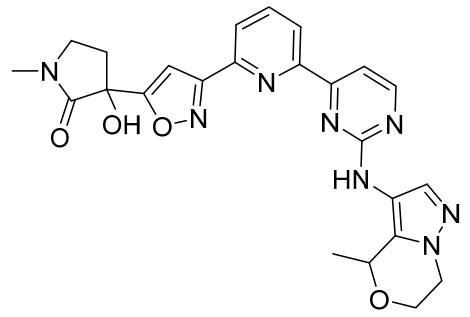
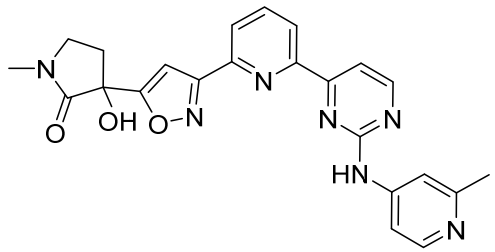
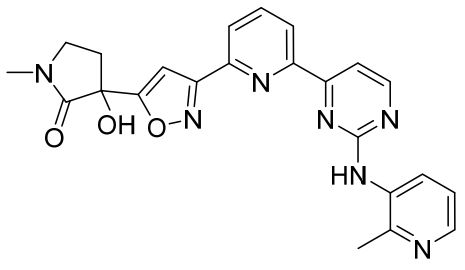
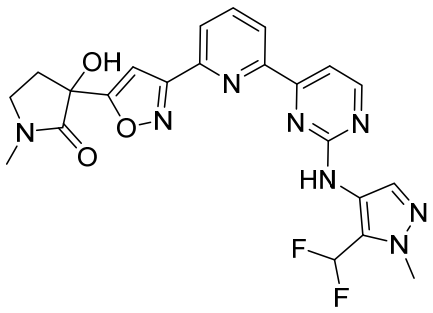
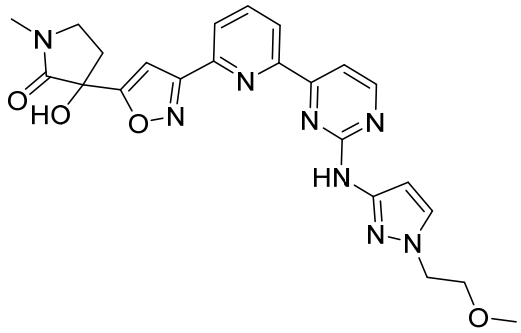
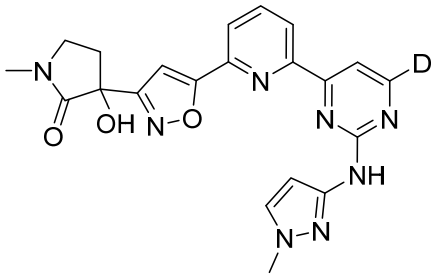
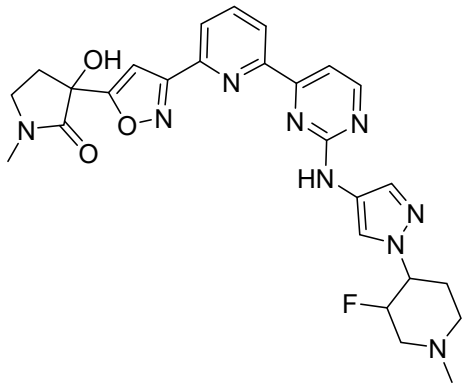
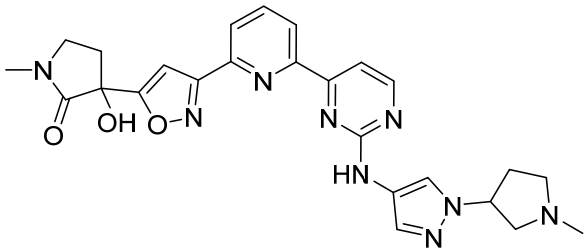
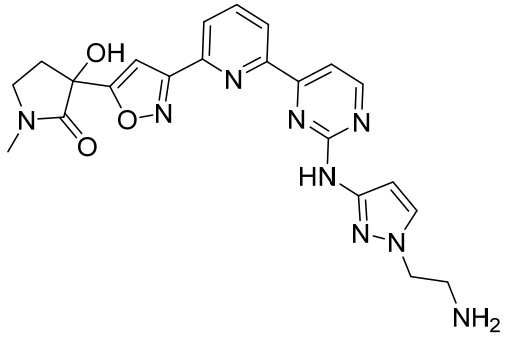
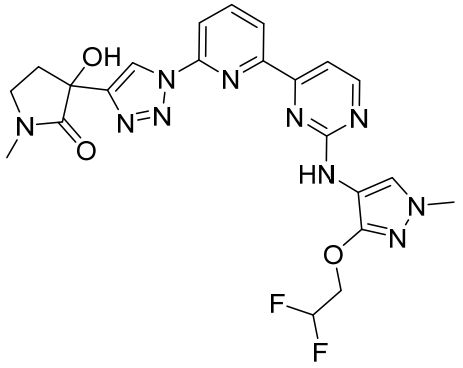
	
	
	
	

Tabla 1I

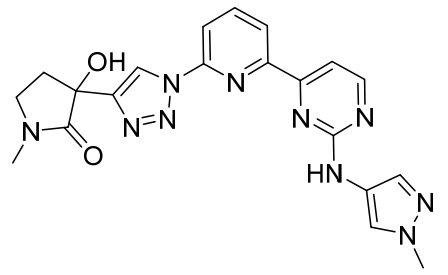
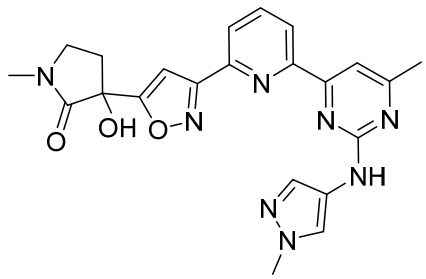
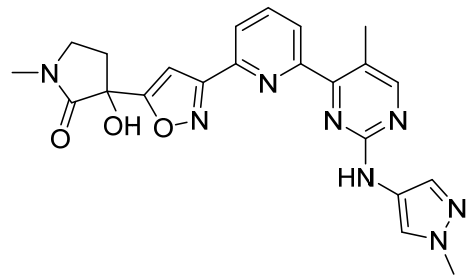
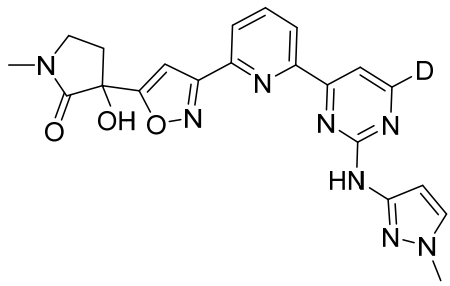
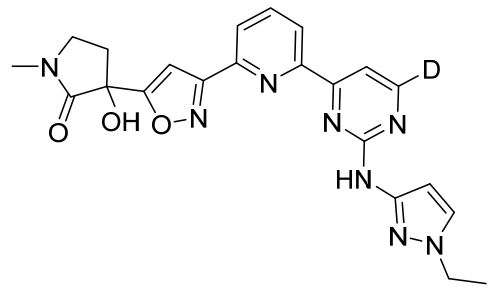
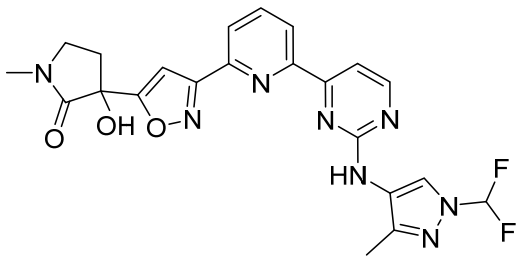
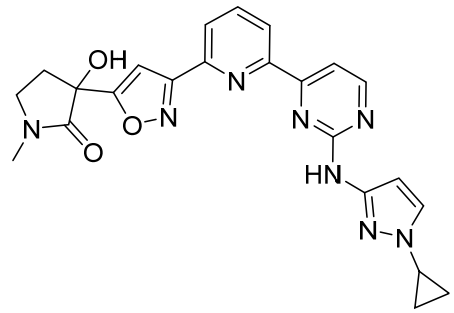
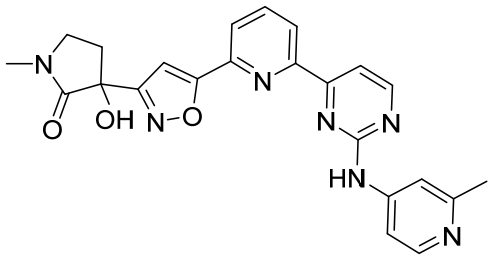
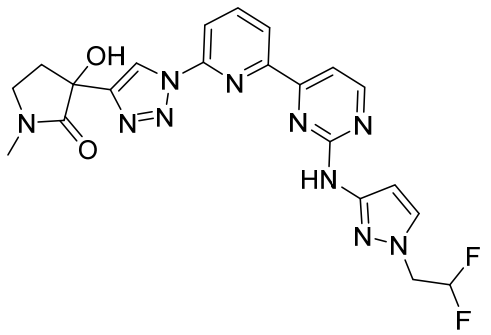
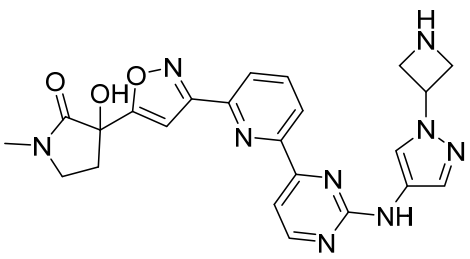
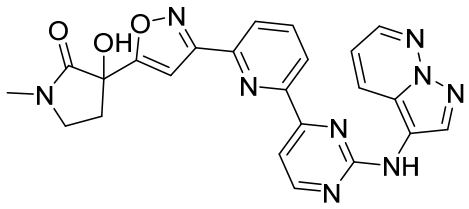
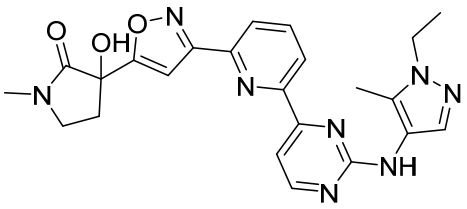
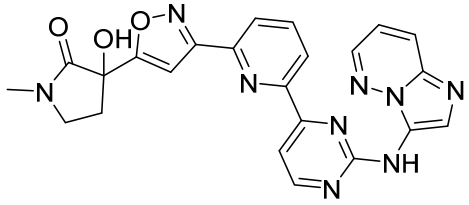
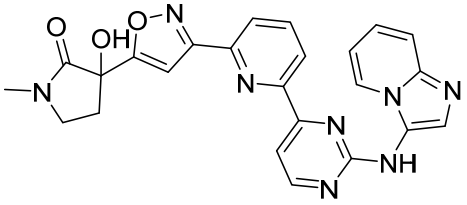
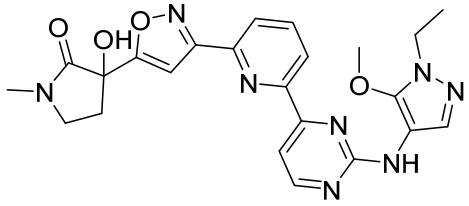
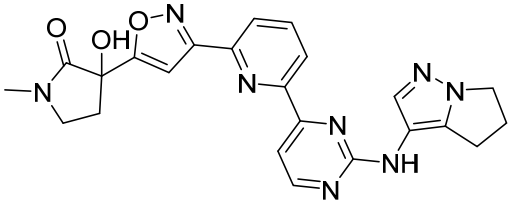
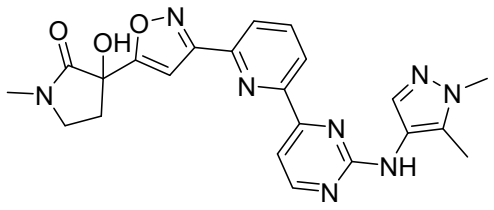
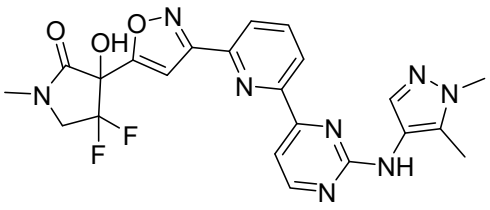
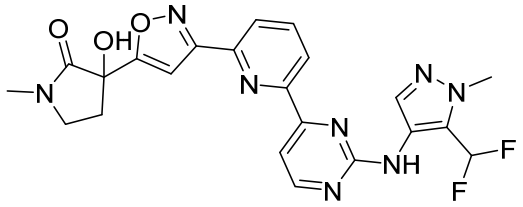
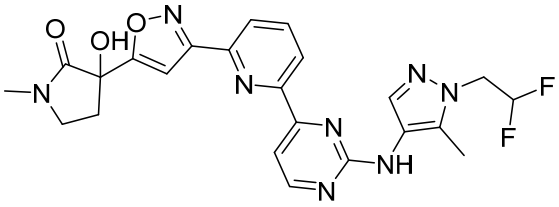
	
	

Tabla 1J

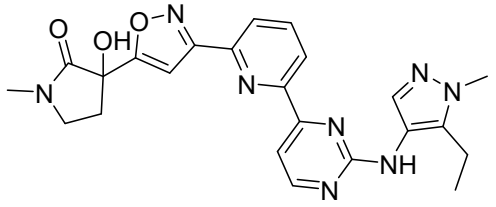
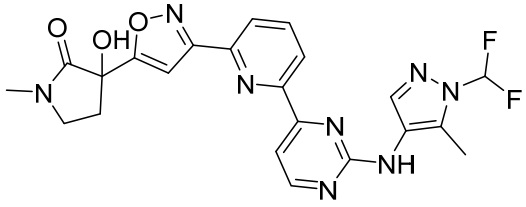
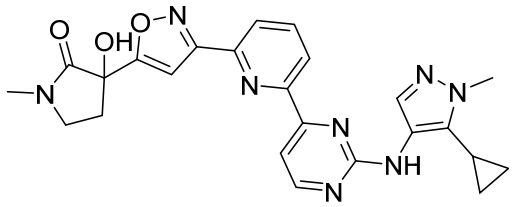
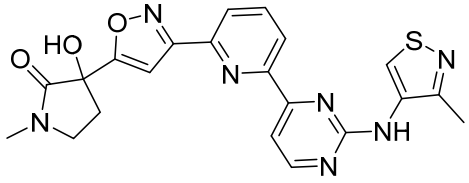
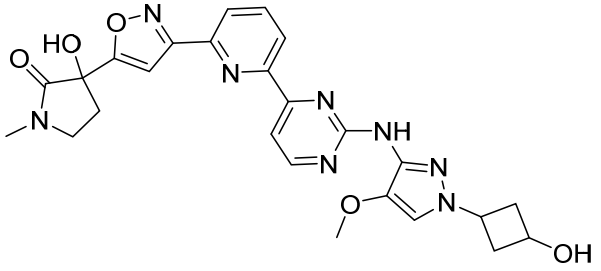
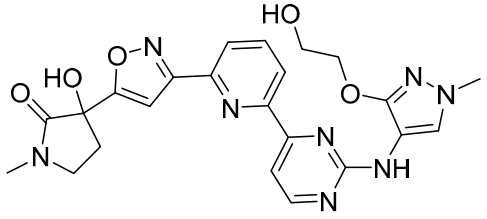
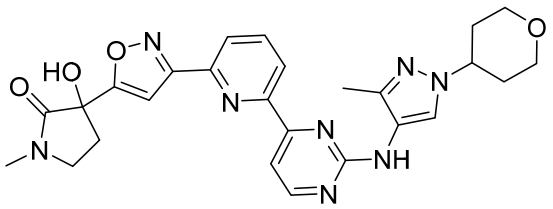
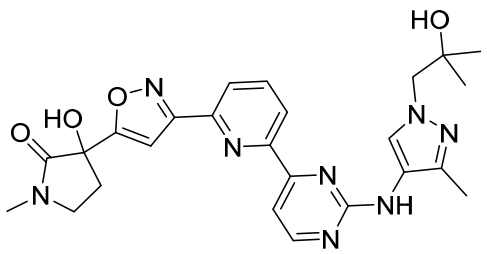
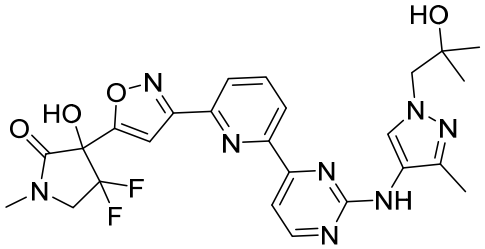
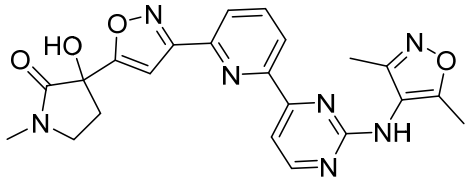
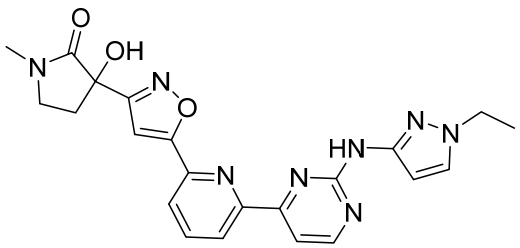
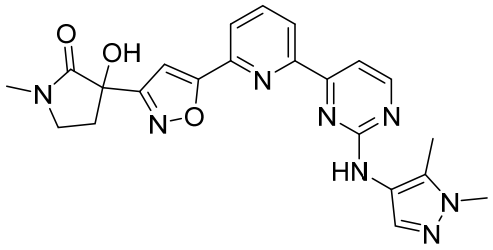
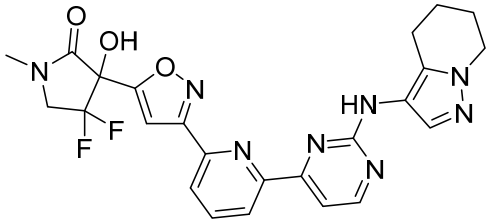
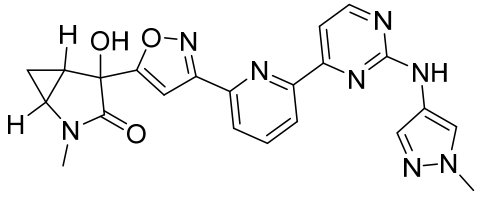
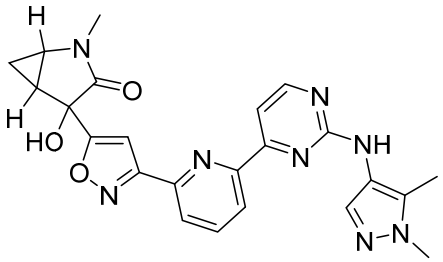
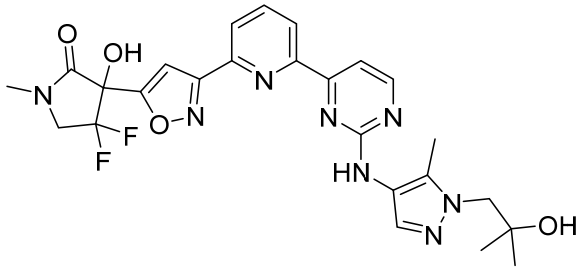
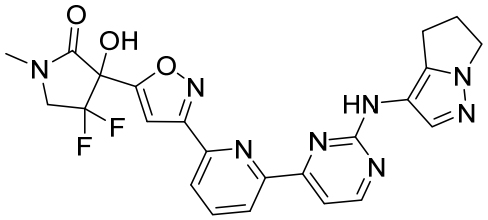
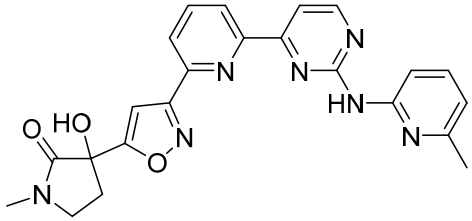
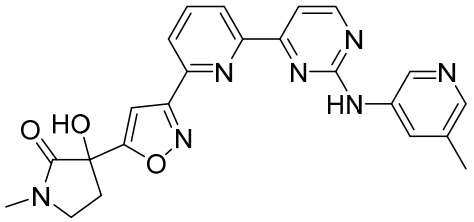
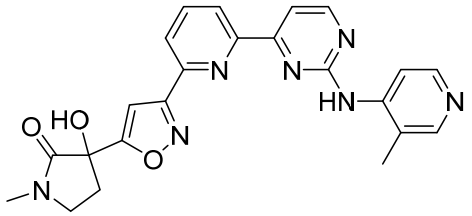
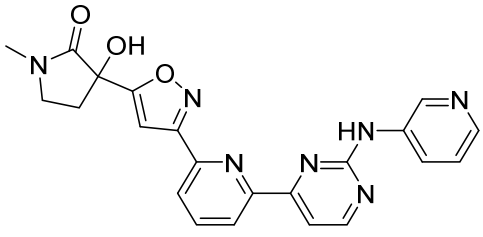
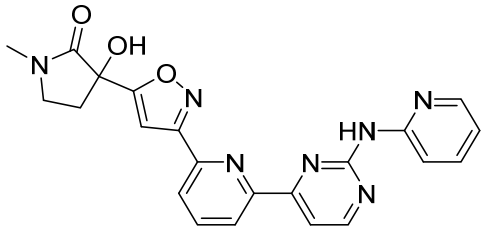
	
	

Tabla 1K

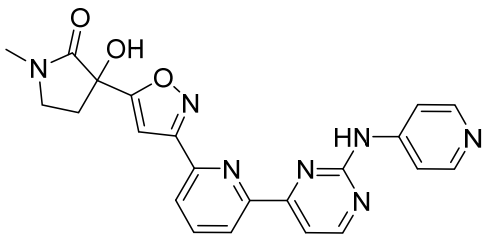
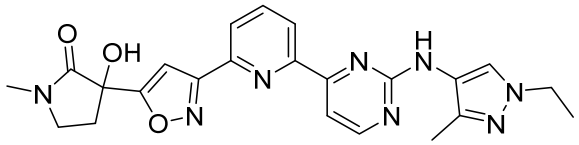
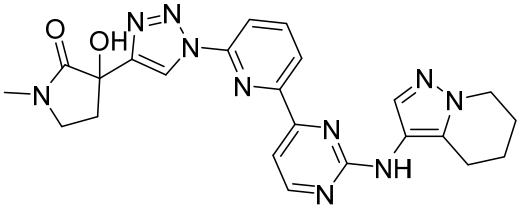
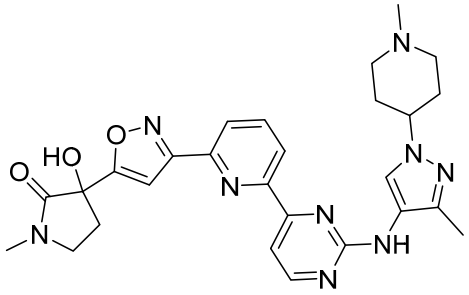
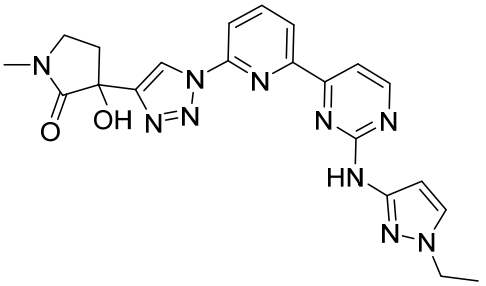
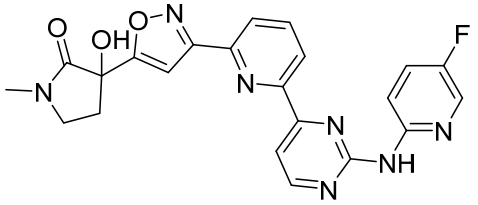
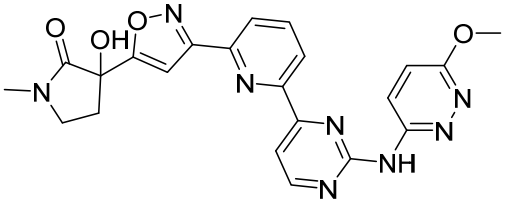
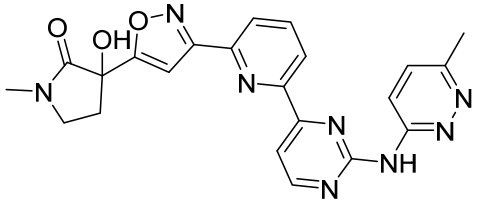
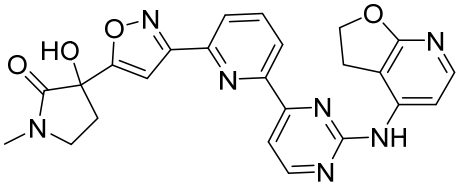
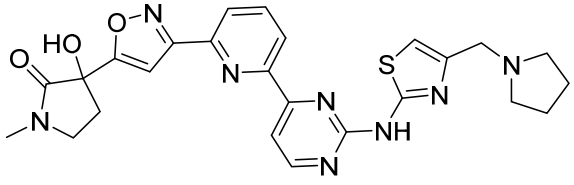
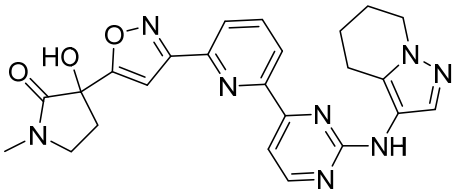
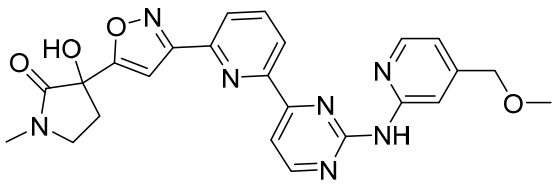
	

Tabla 1L

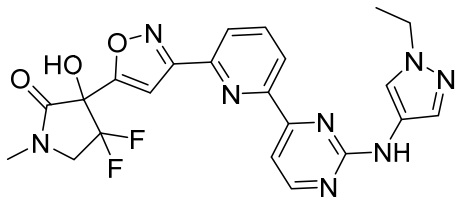
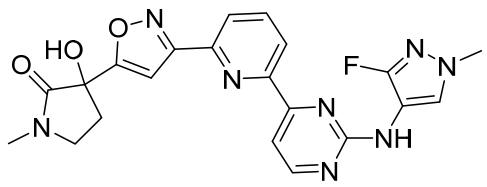
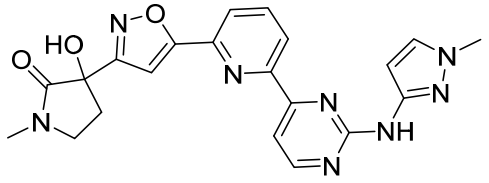
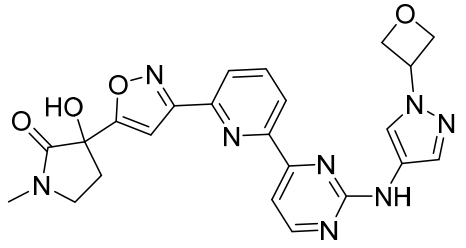
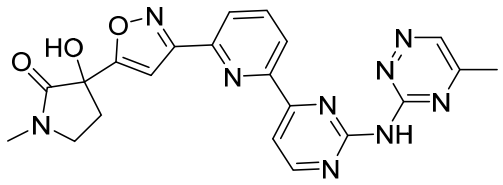
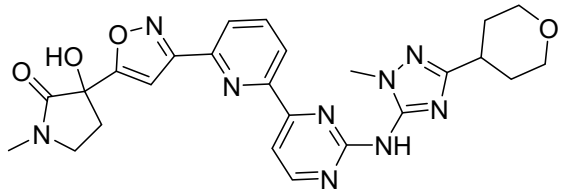
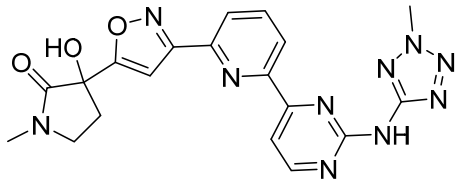
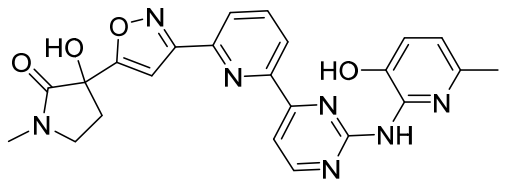
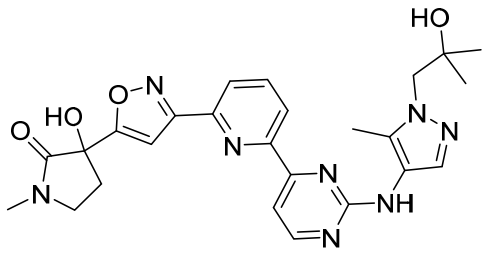
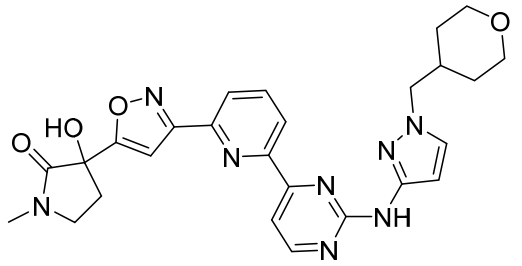
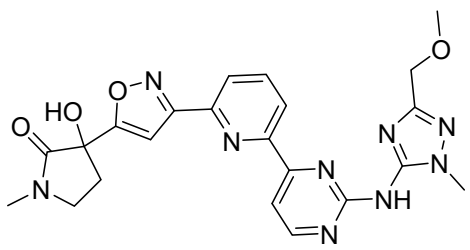
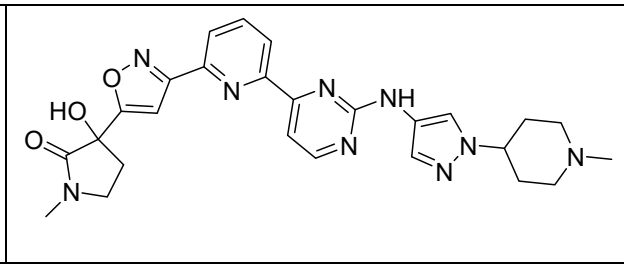
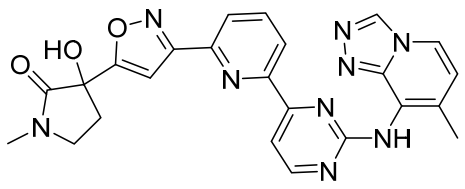
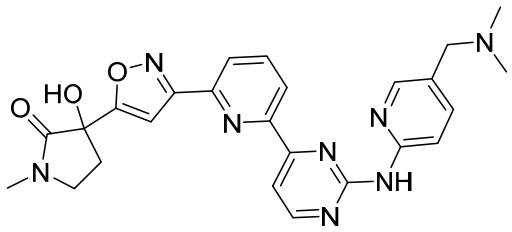
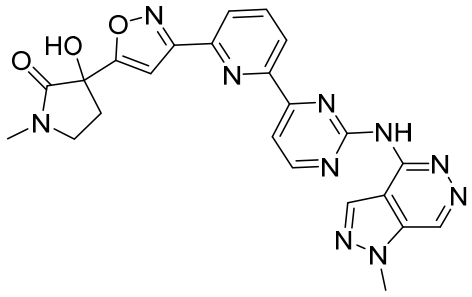
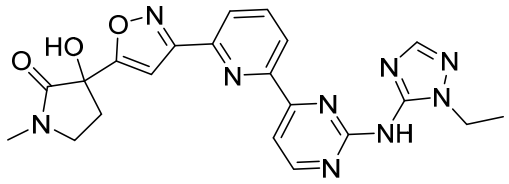
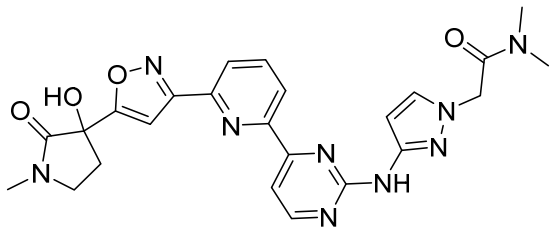
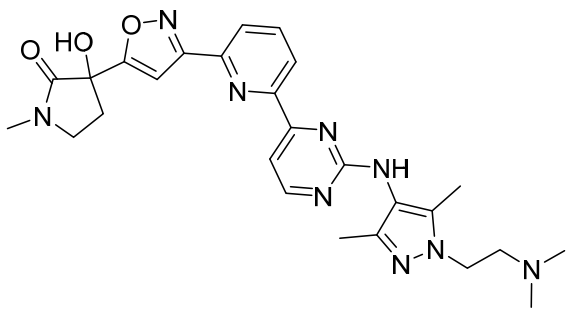
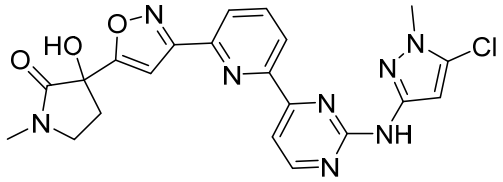
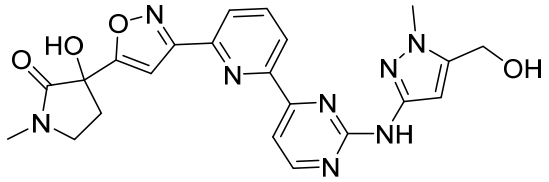
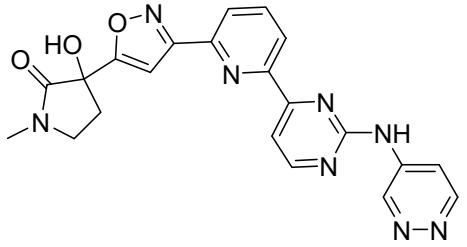
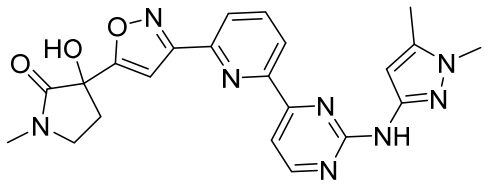
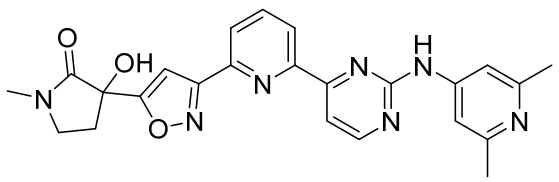
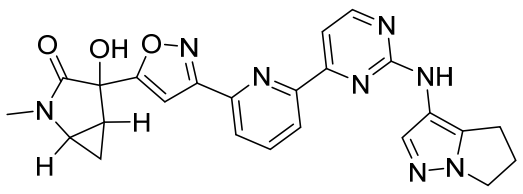
	
	
	
	
	

Tabla 1M

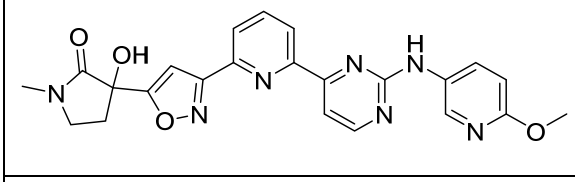
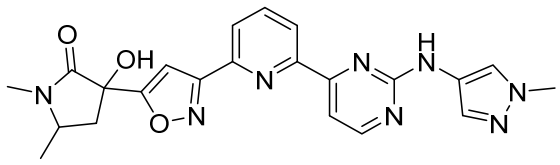
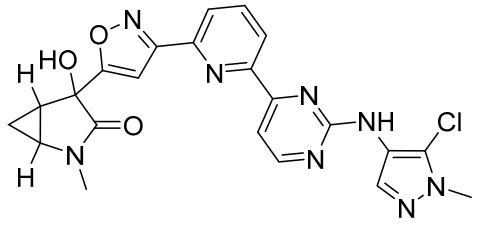
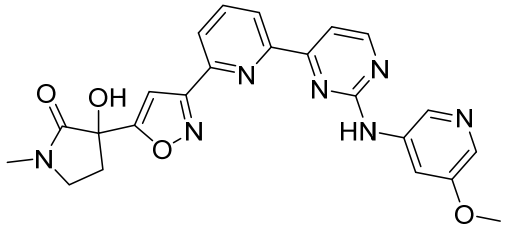
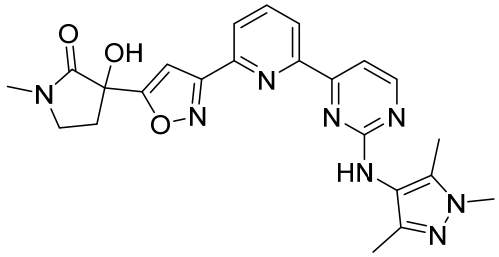
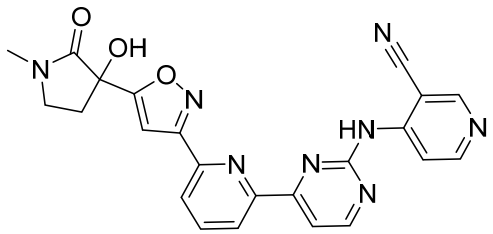
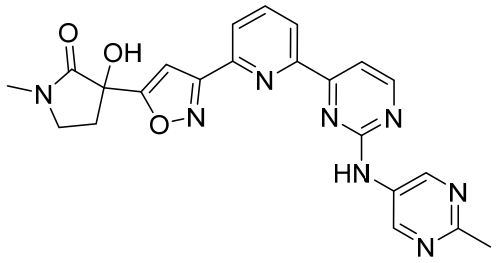
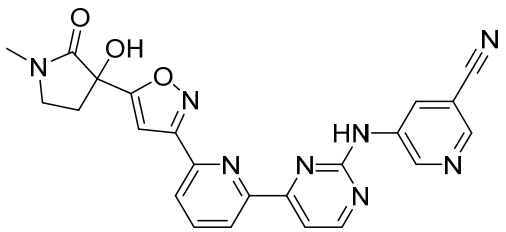
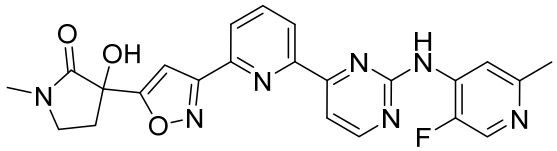
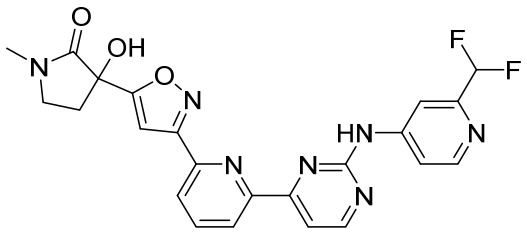
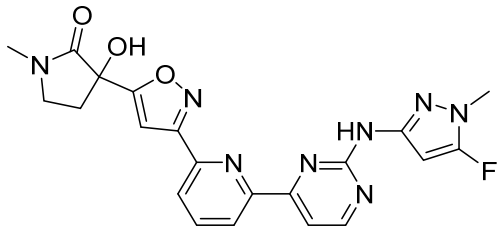
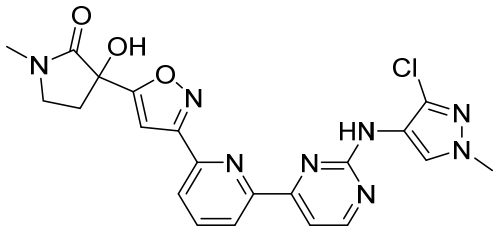
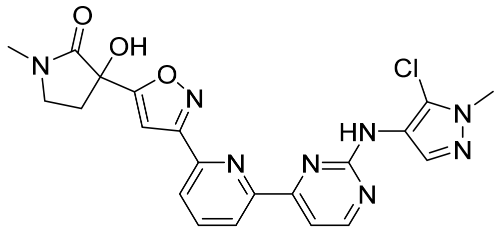
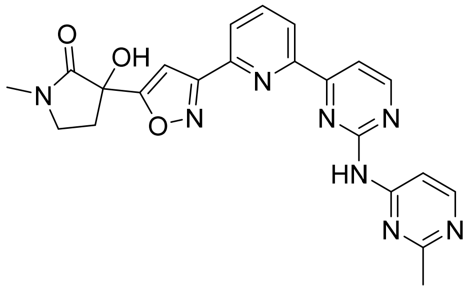
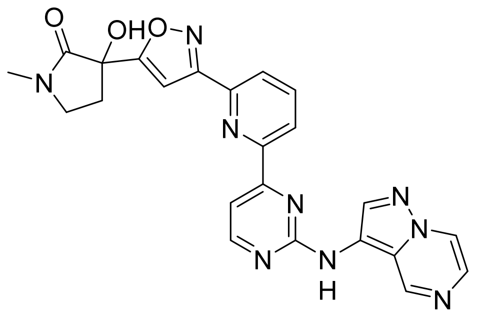
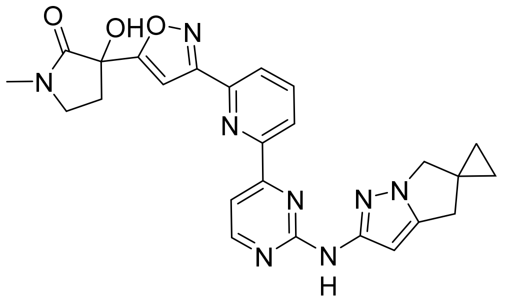
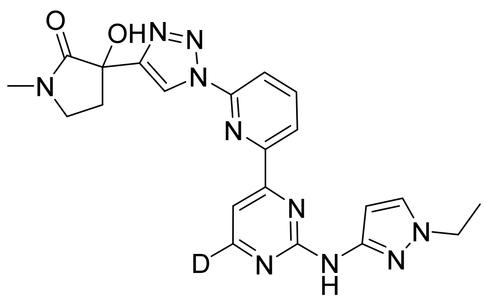
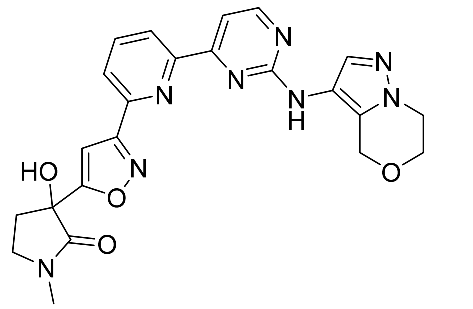
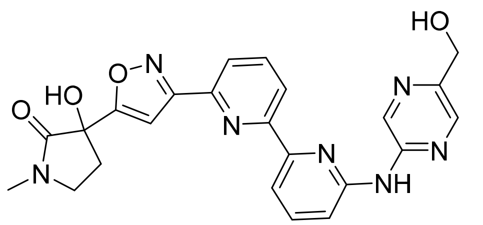
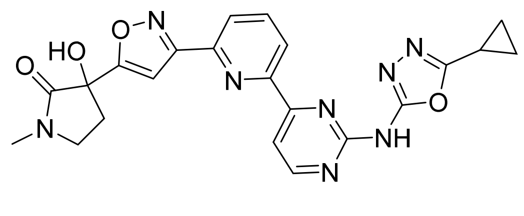
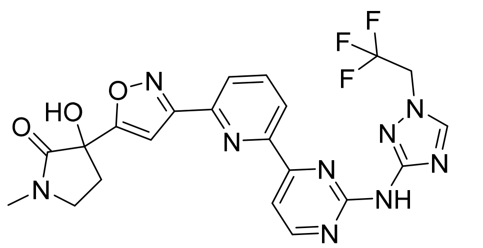
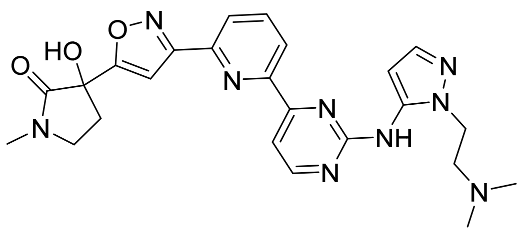
	
	
	

Tabla 1N

 O OH N O-N Cl N HN N N N N	 O OH N O-N N N N HN N N
 O OH O-N N N N N N N H N	 O OH O-N N N N N N-N N H
 O OH N=N N N N N D N N H N N	 N N N N-N N H HO N O O N O
 HO O-N HO N O N N N N NH	 O-N HO O N N N N N N O NH
 F F F O-N HO O N N N N N N N NH	 O-N HO O N N N N N N NH N

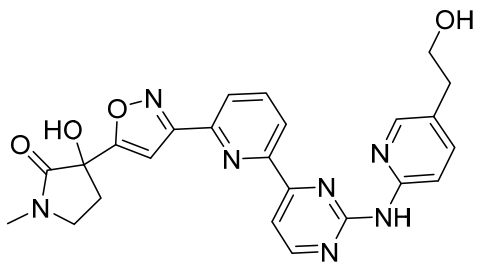
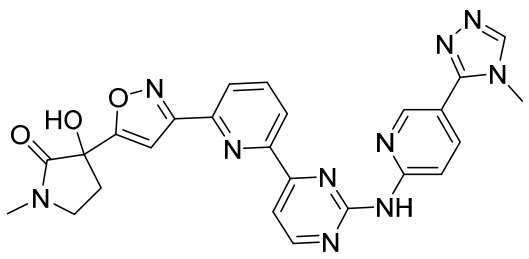
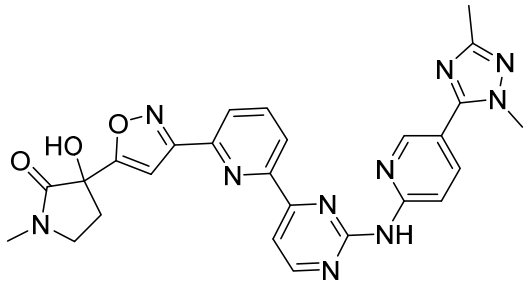
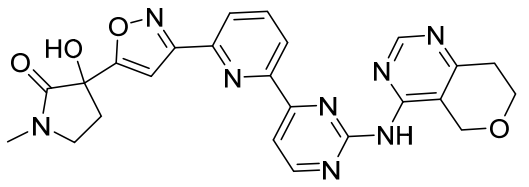
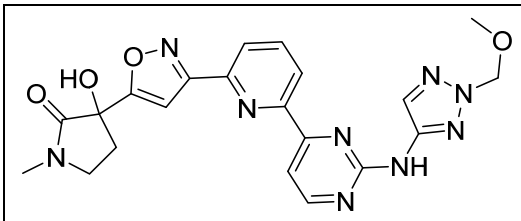
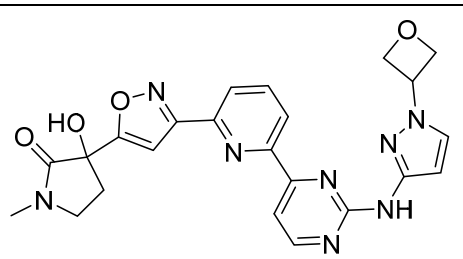
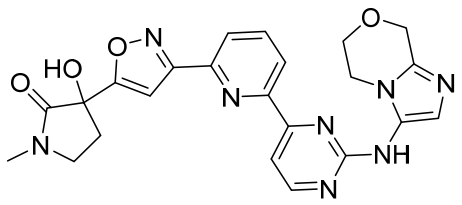
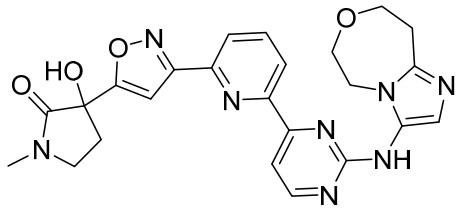
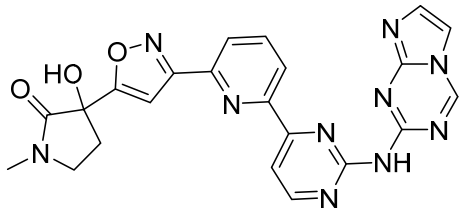
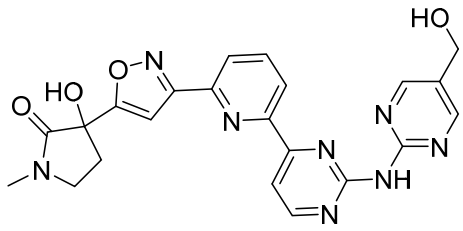
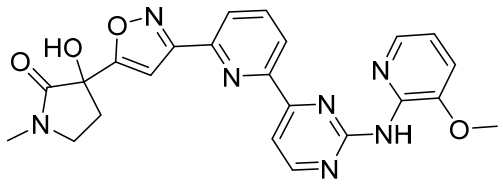
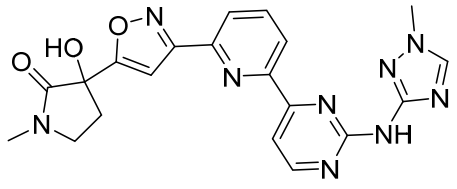
	
	

Tabla 1O

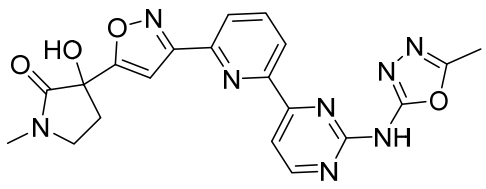
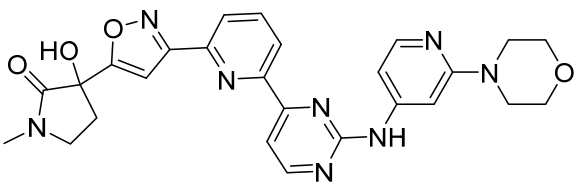
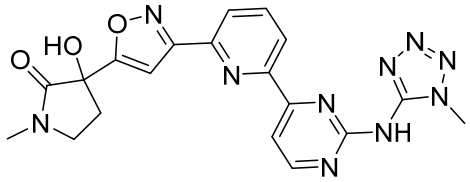
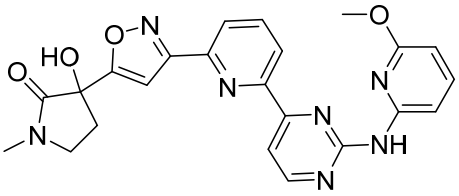
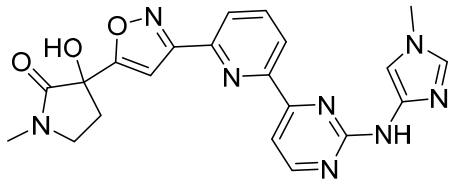
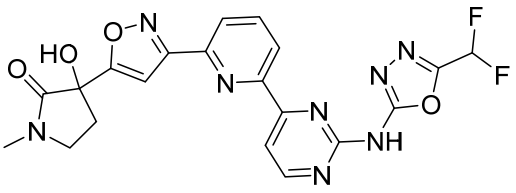
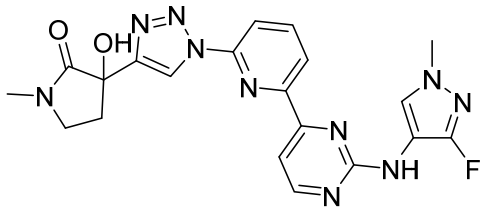
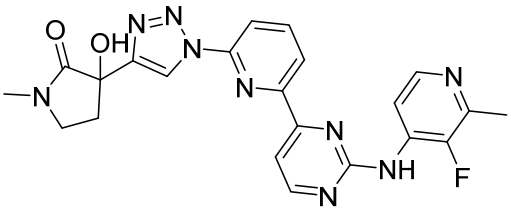
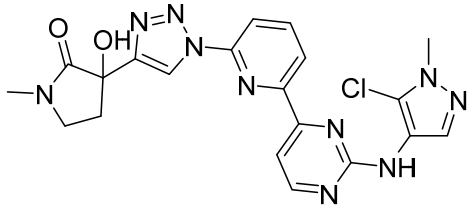
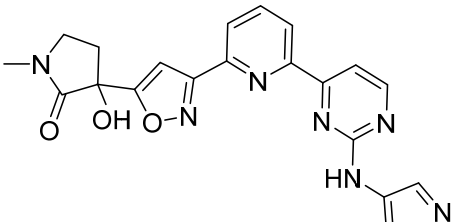
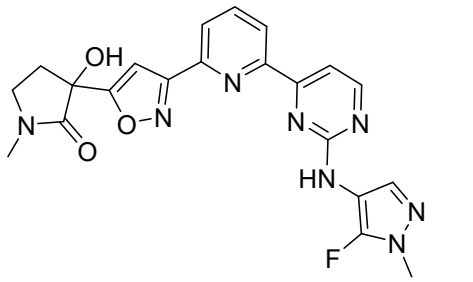
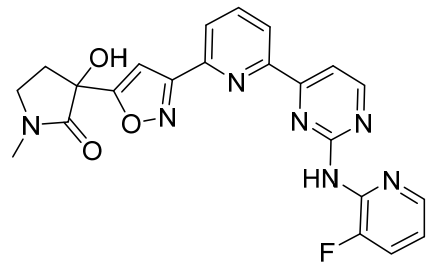
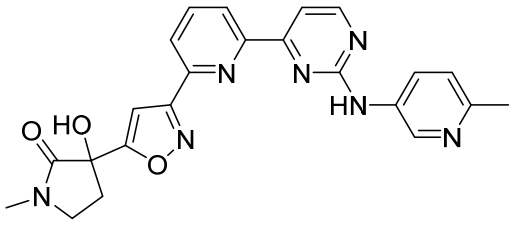
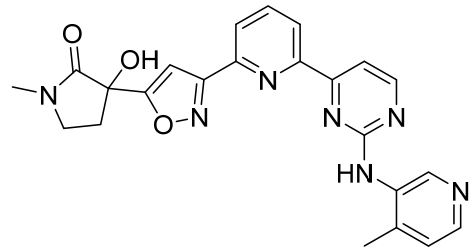
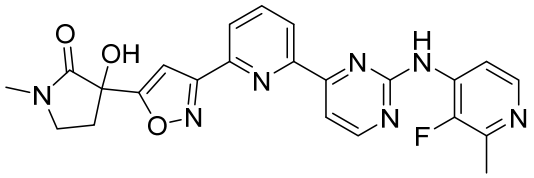
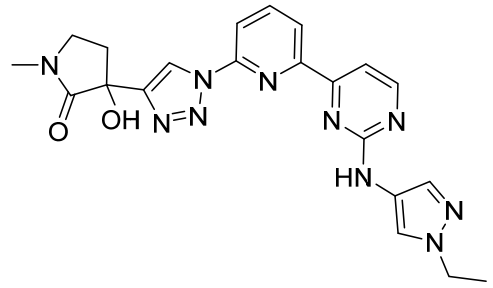
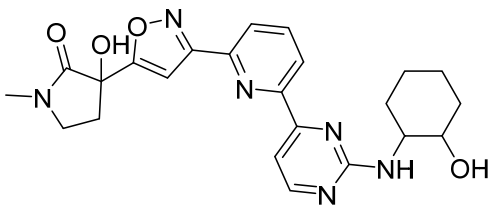
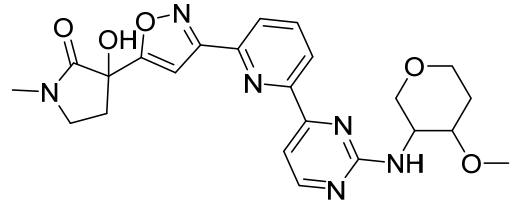
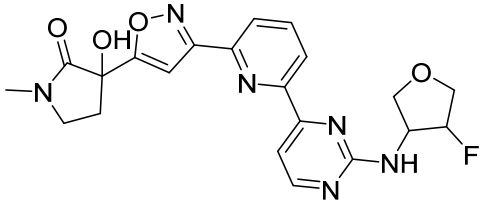
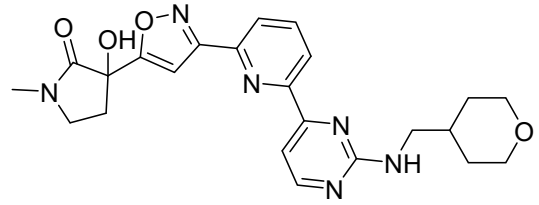
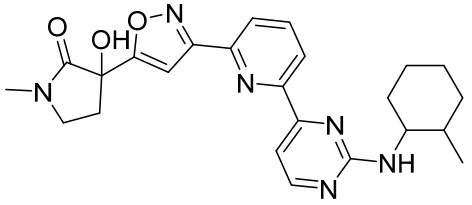
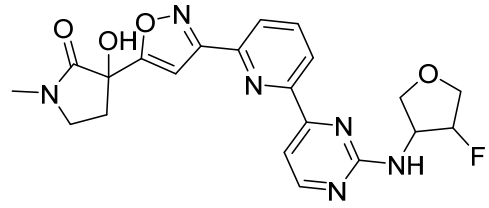
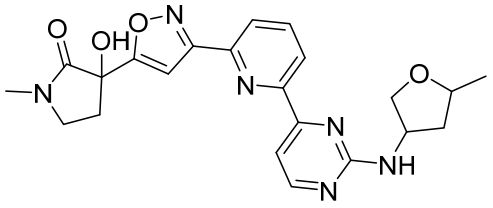
	
	
	
	
	
	

Tabla 1P

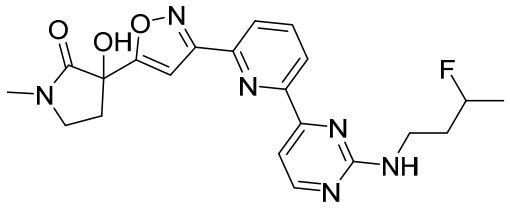
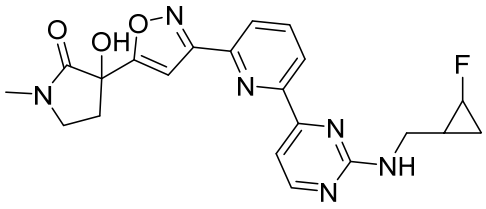
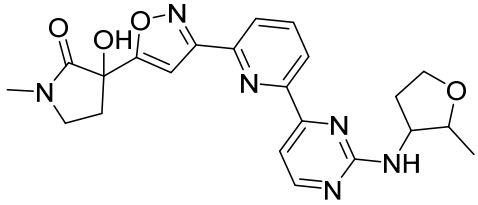
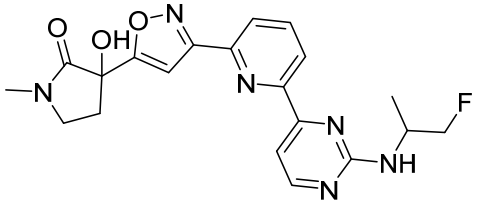
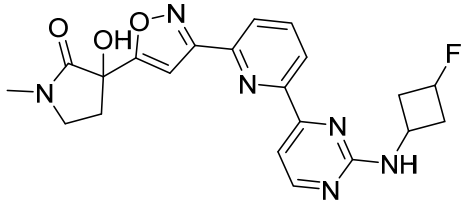
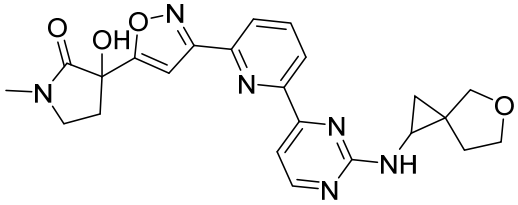
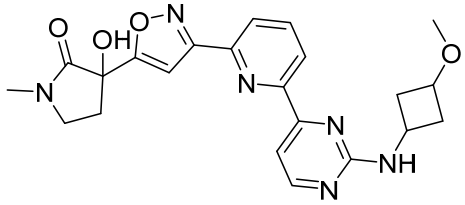
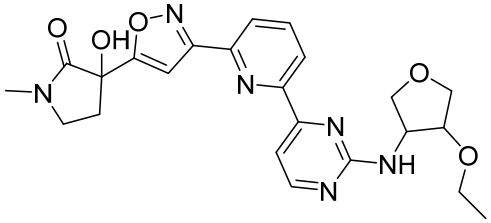
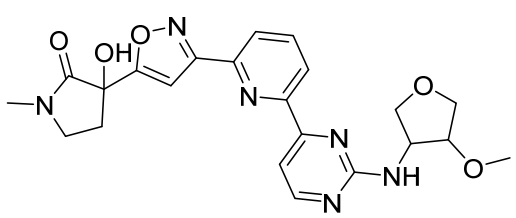
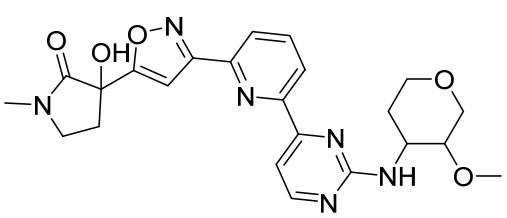
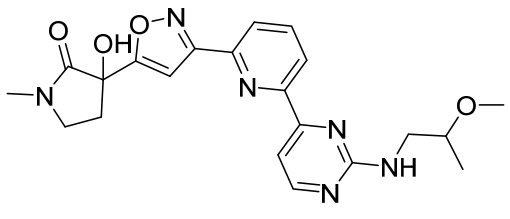
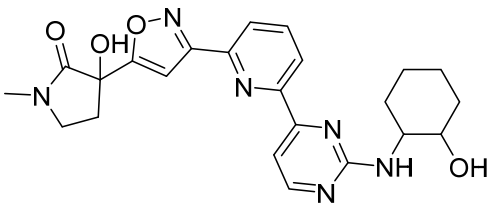
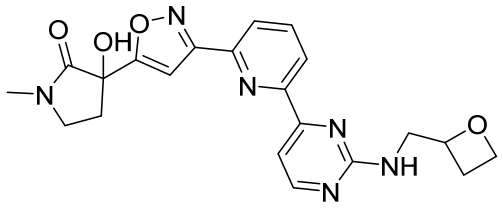
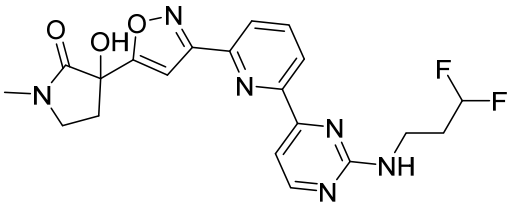
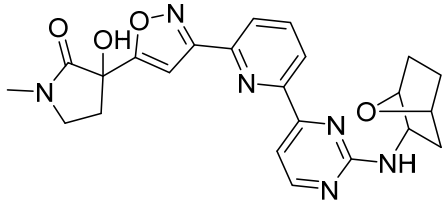
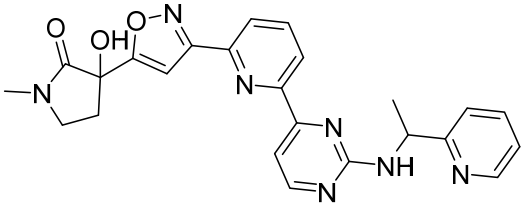
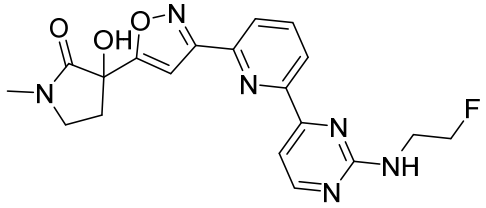
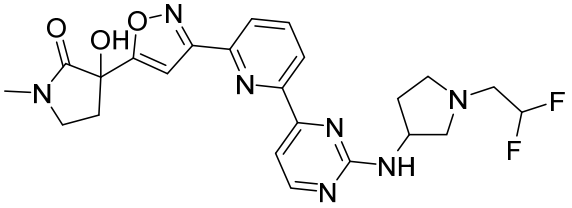
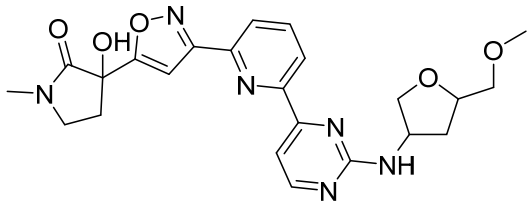
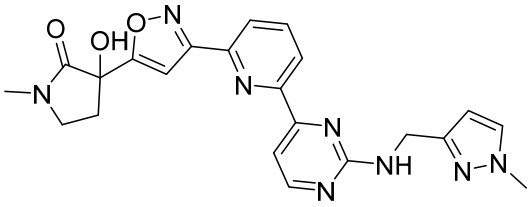
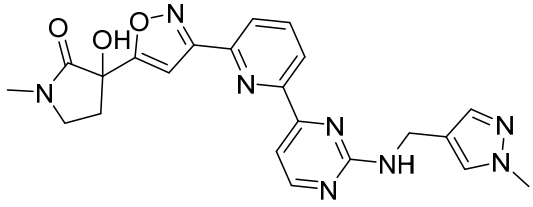
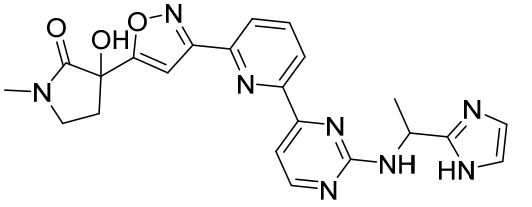
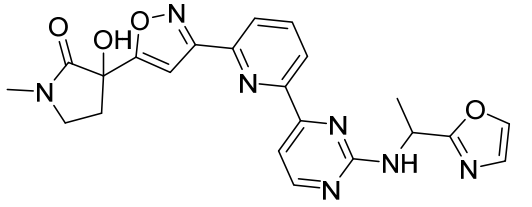
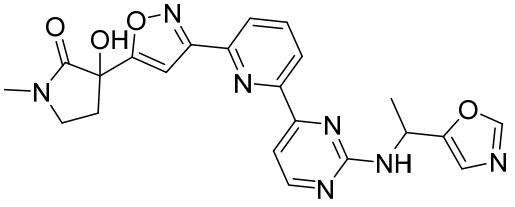
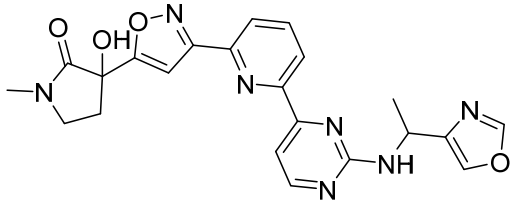
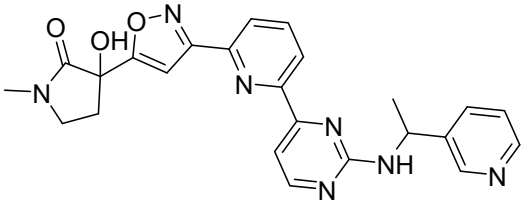
	
	
	
	

Tabla 1Q

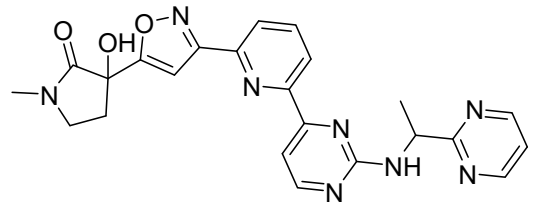
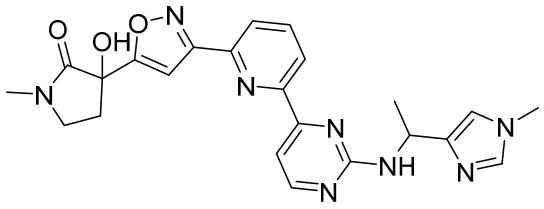
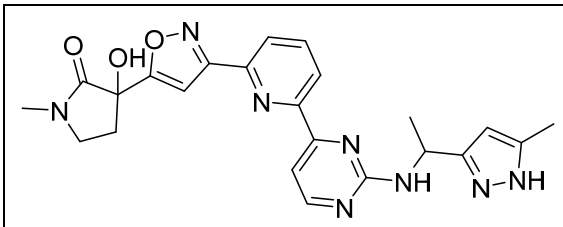
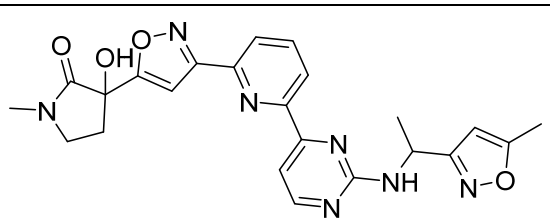
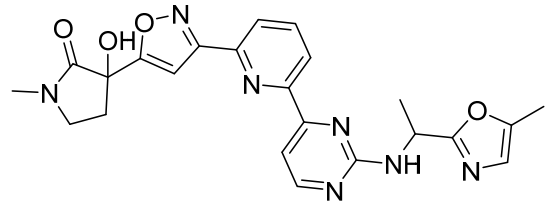
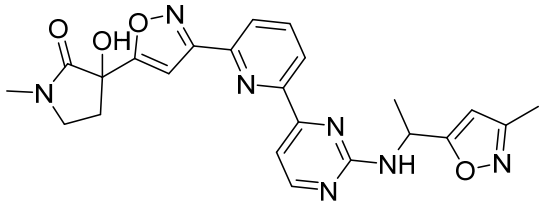
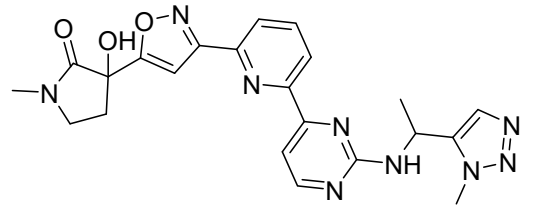
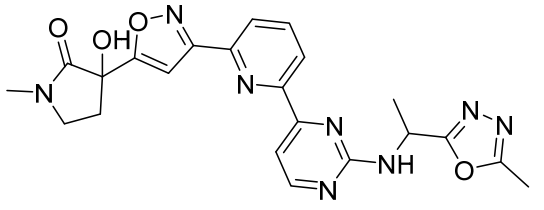
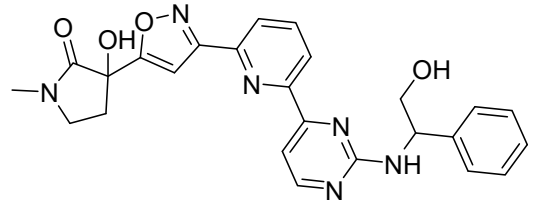
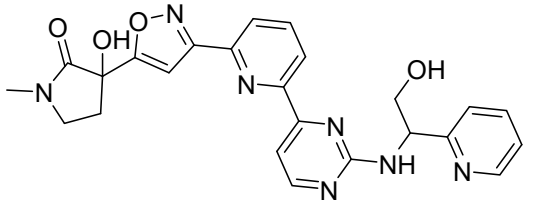
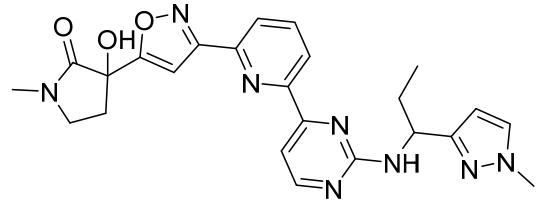
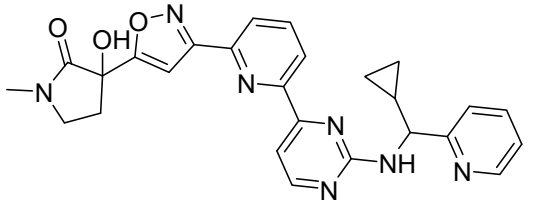
	

Tabla 1R

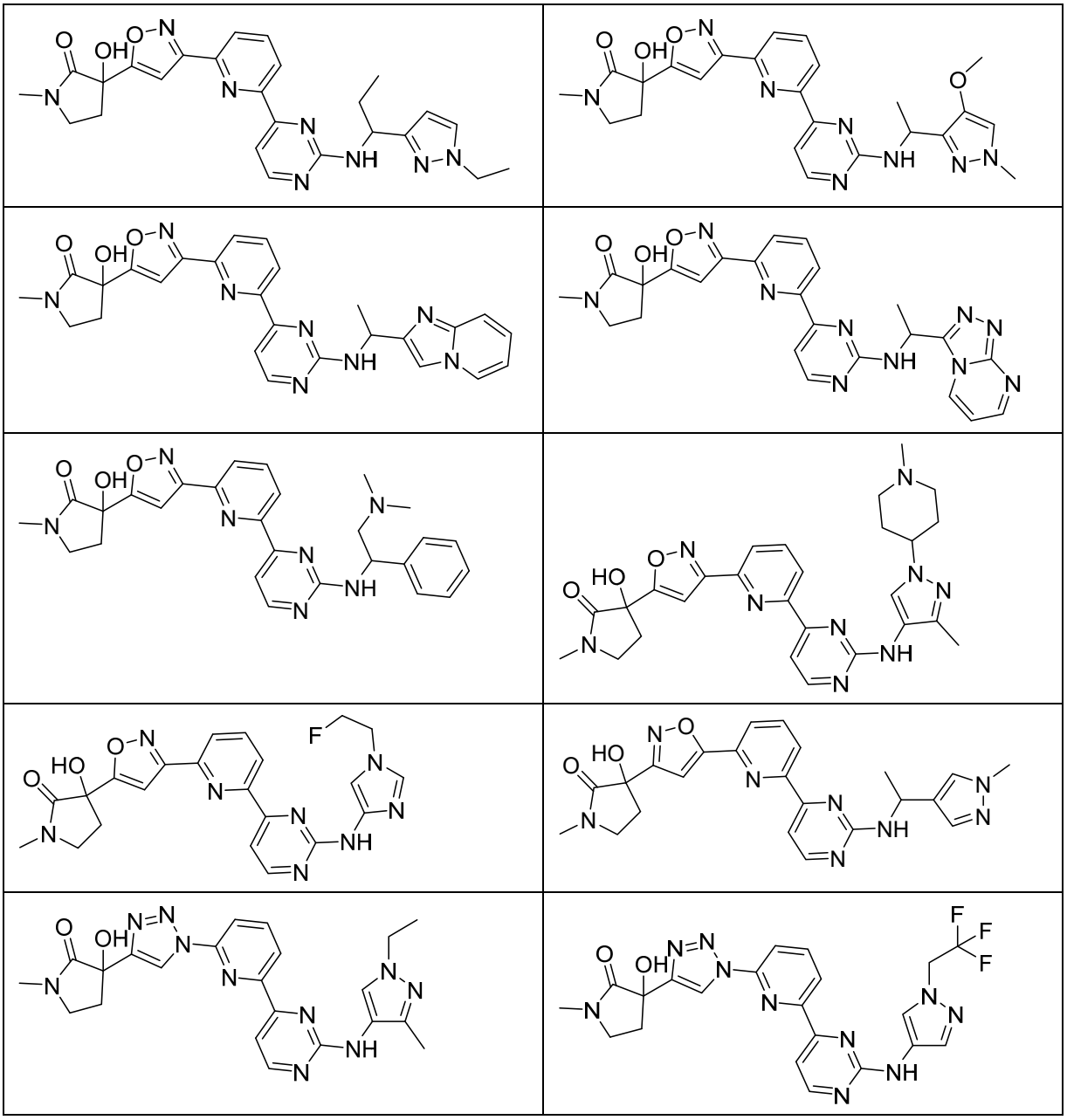
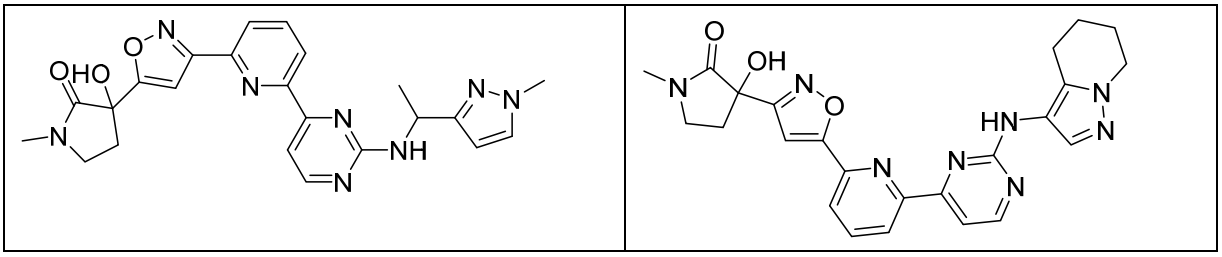
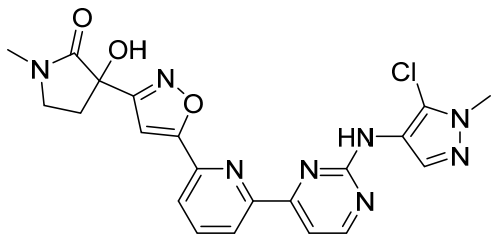
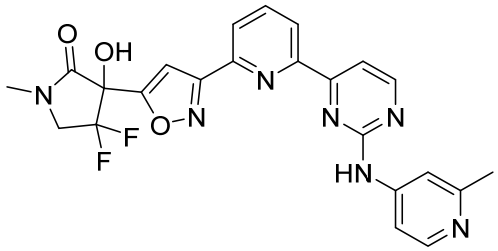
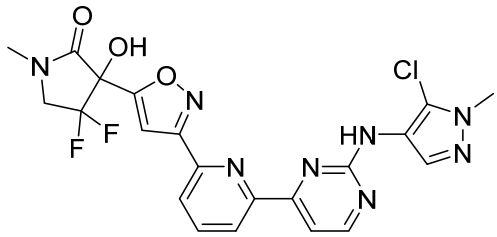
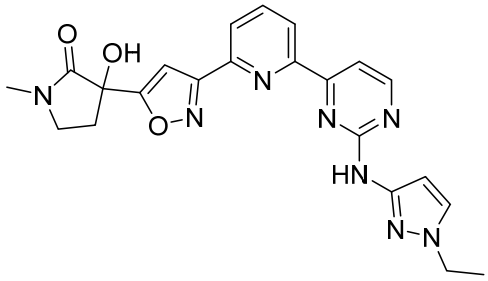
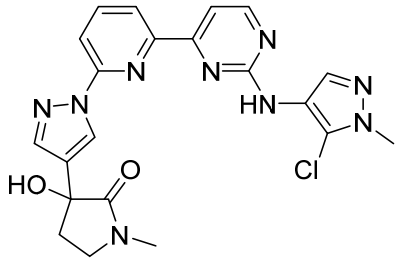
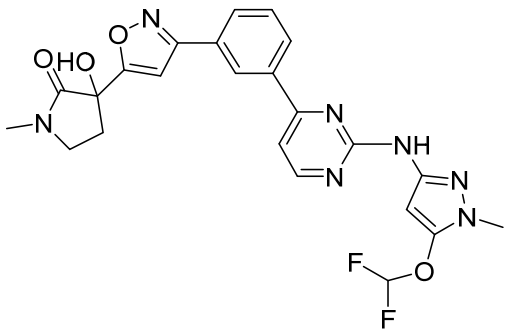
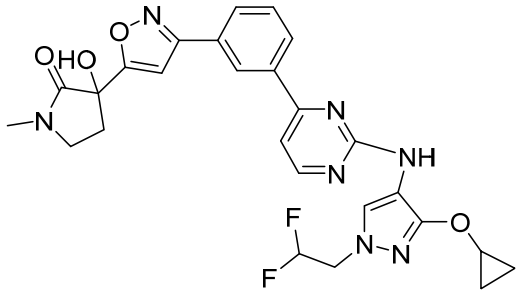
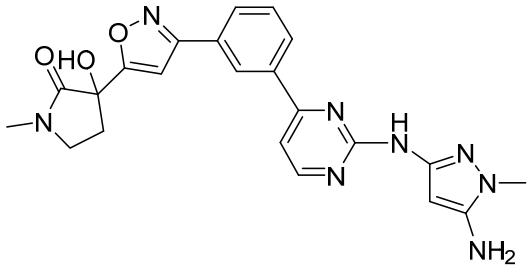
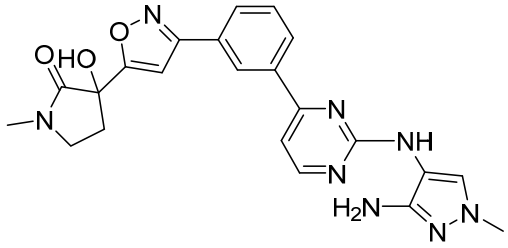
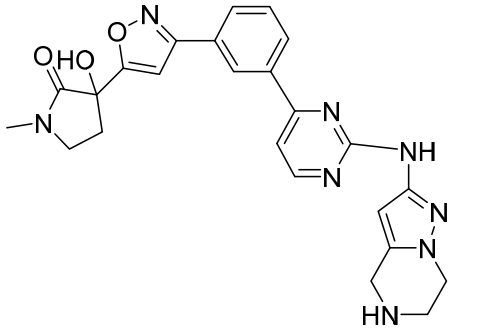


Tabla 1S



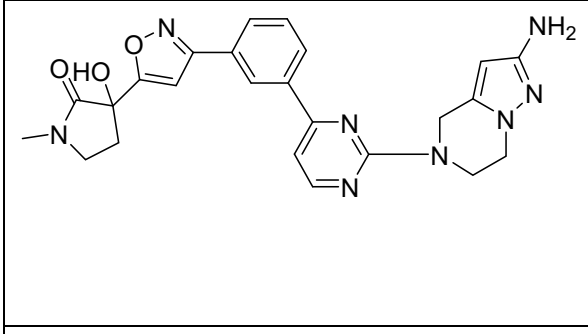
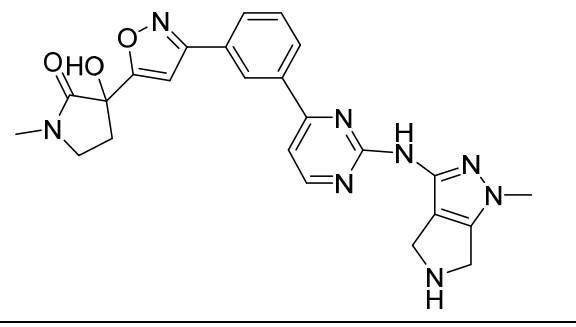
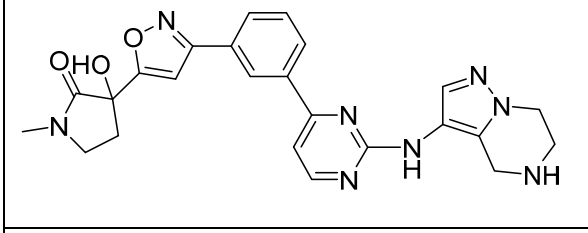
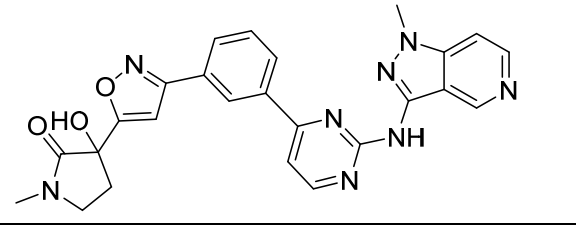
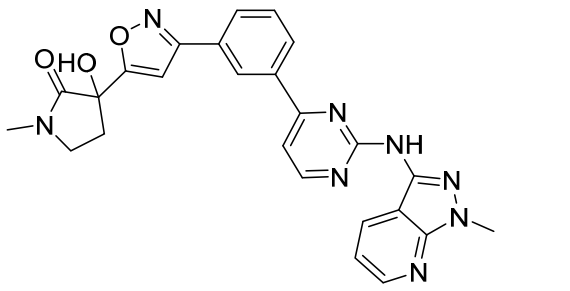
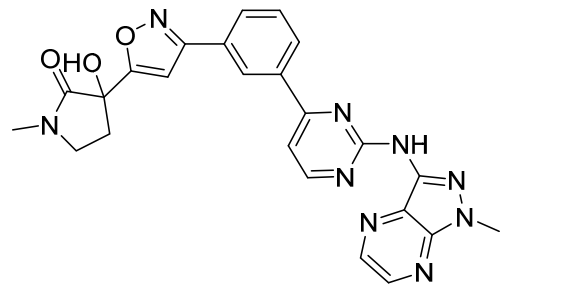
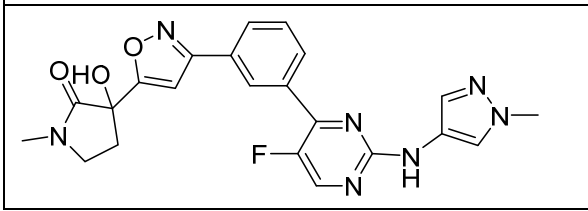
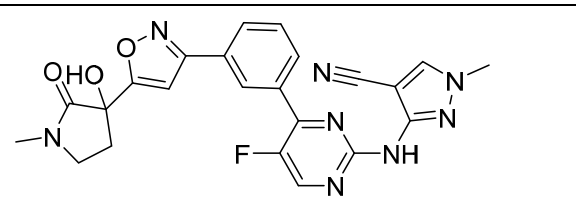
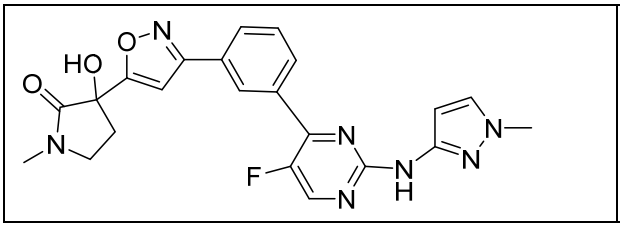
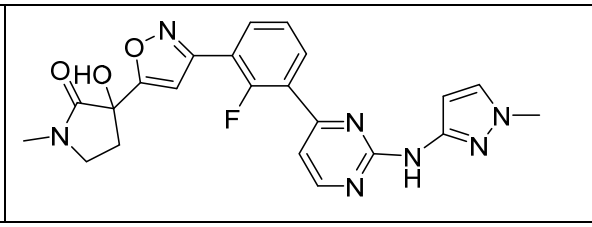
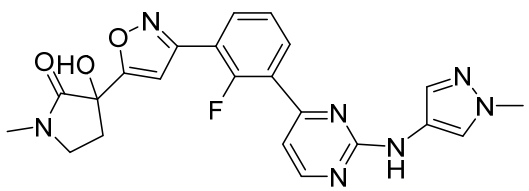
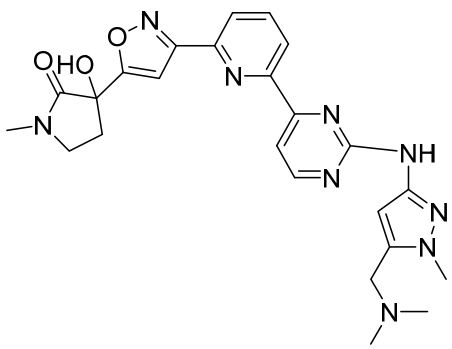
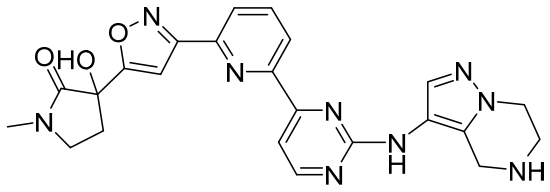
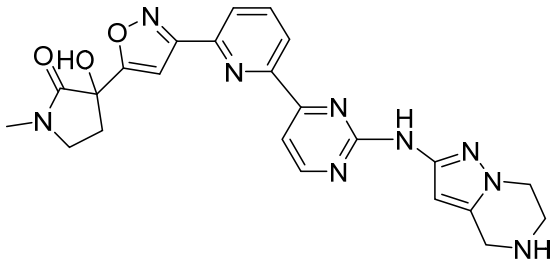
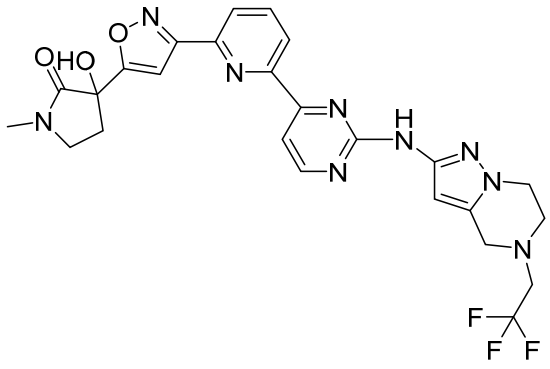
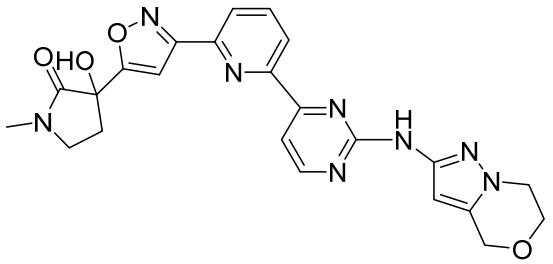
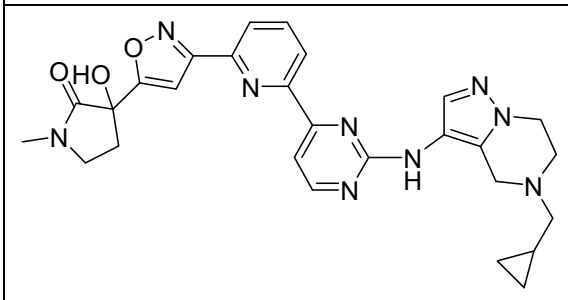
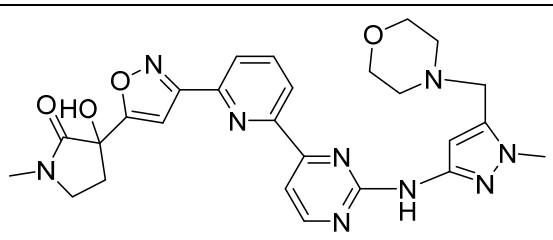
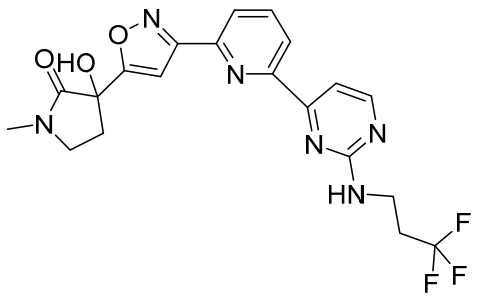
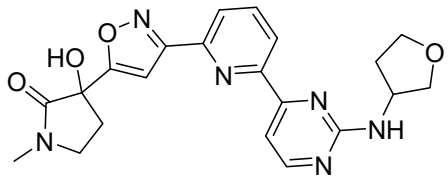
	
	
	
	

Tabla 1T

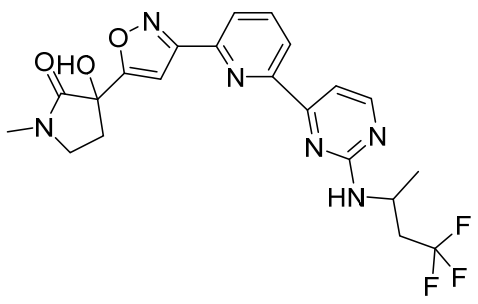
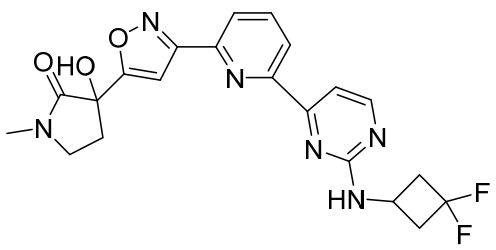
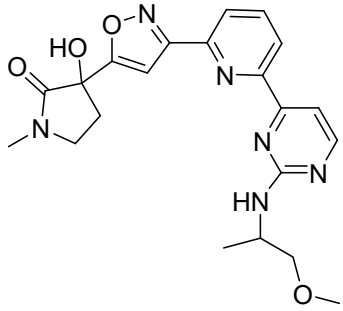
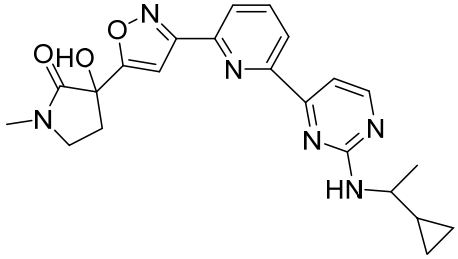
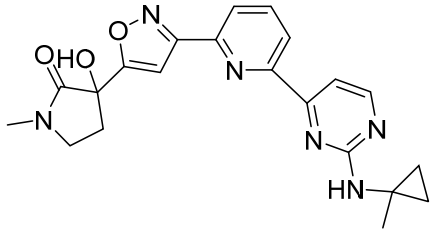
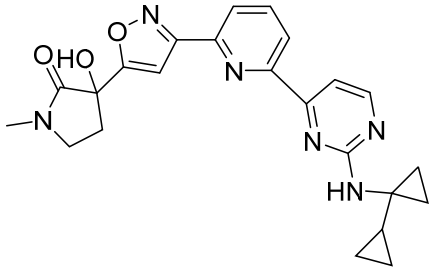
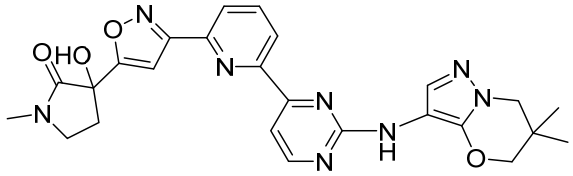
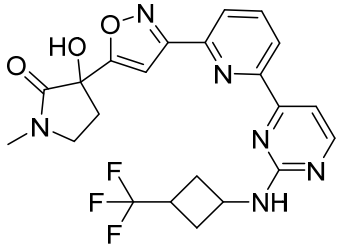
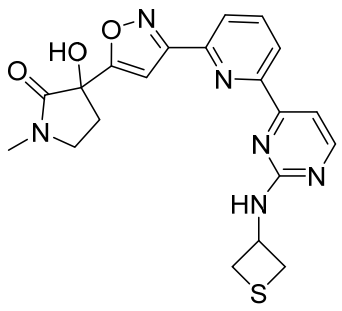
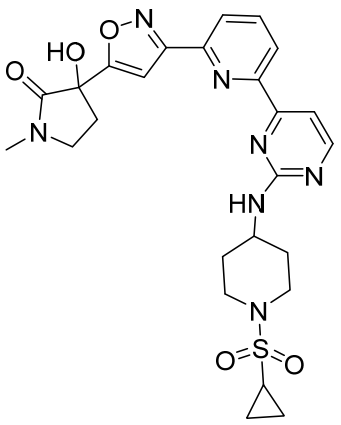
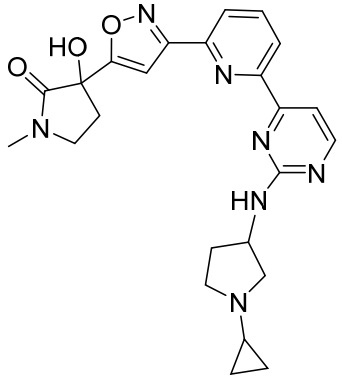
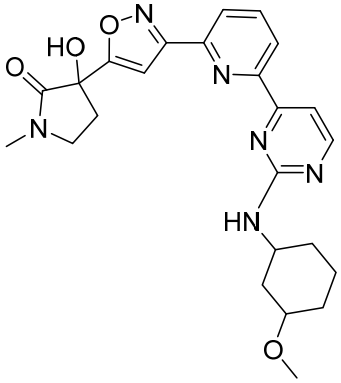
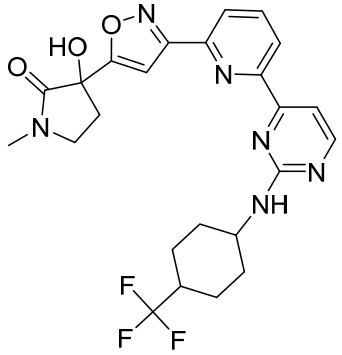
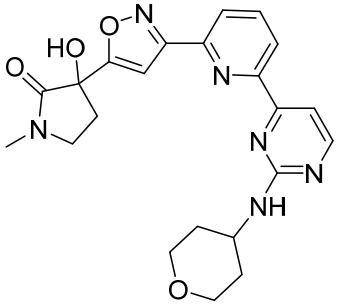
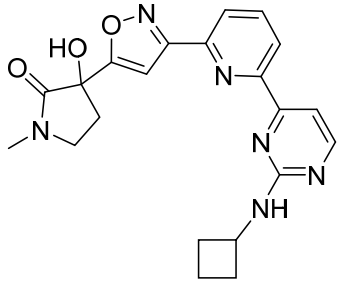
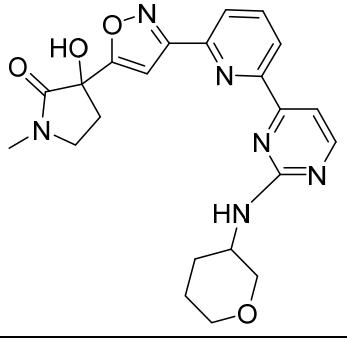
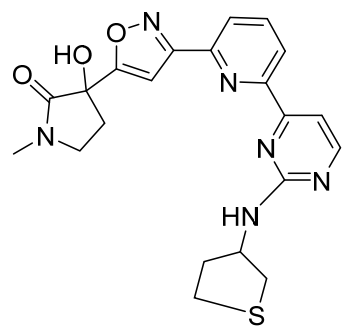
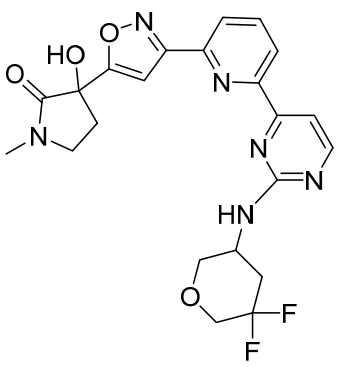
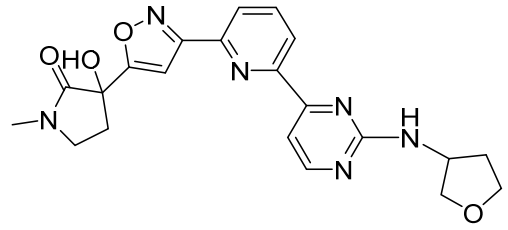
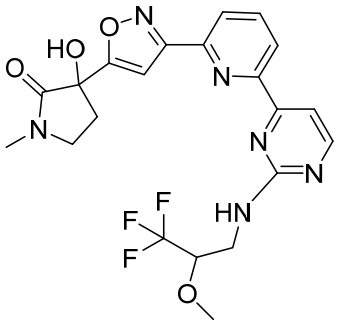
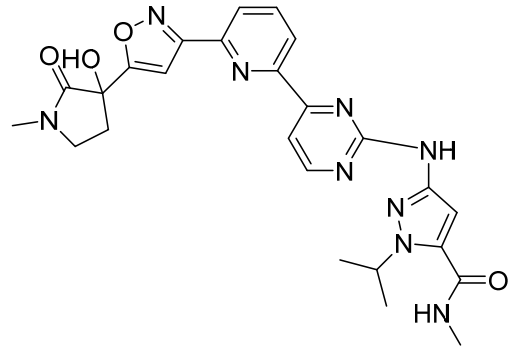
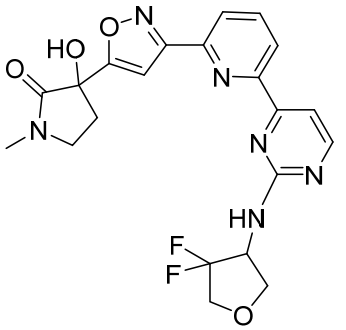
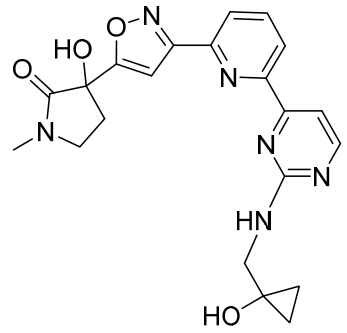
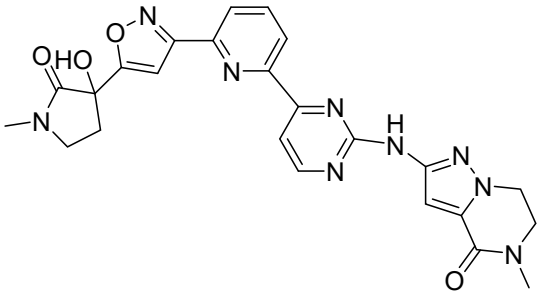
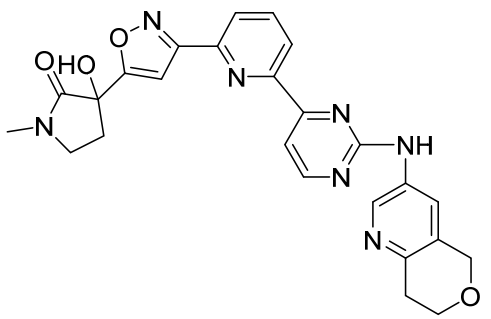
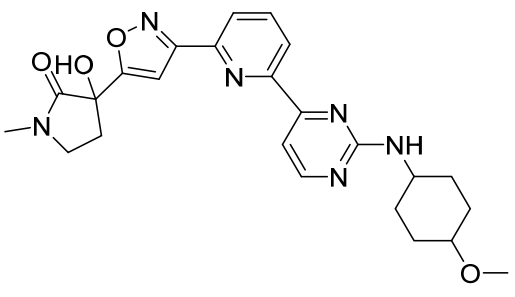
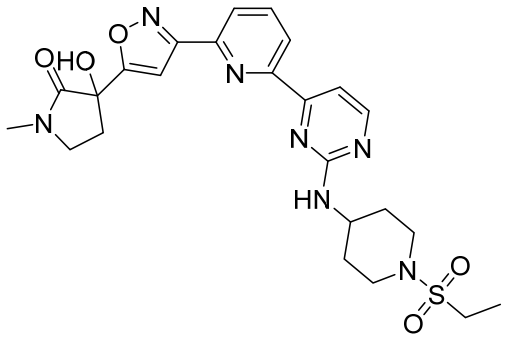
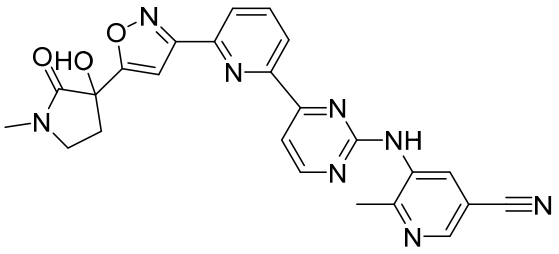
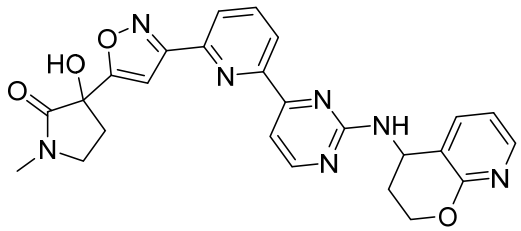
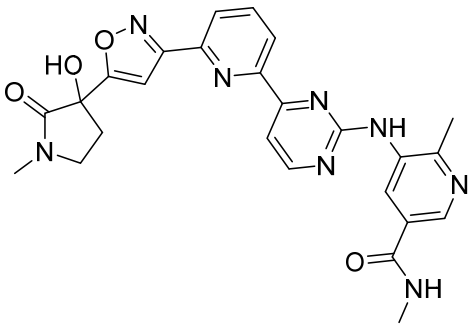
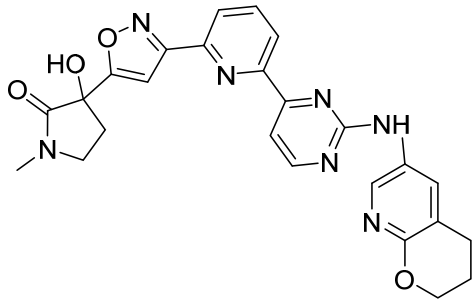
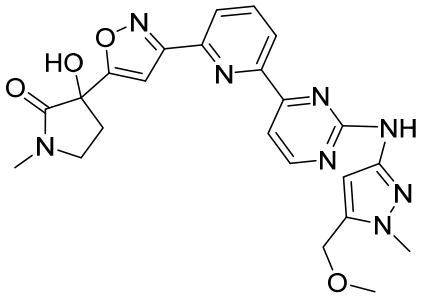
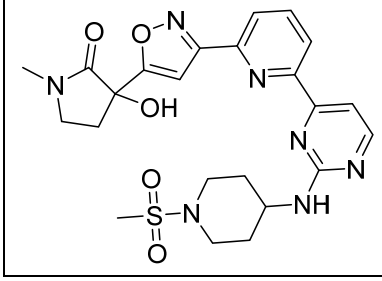
	
	
	
	

Tabla 1U

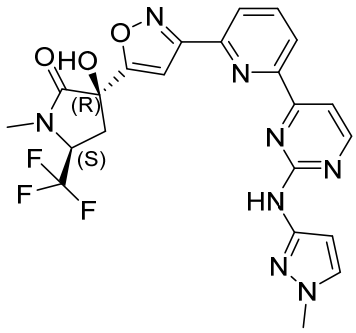
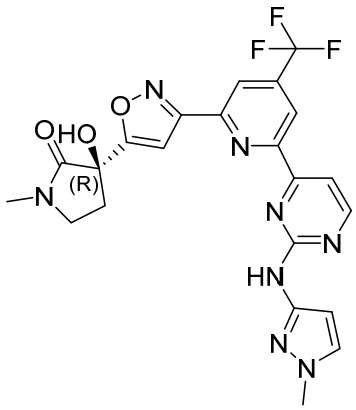
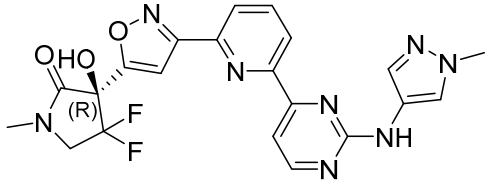
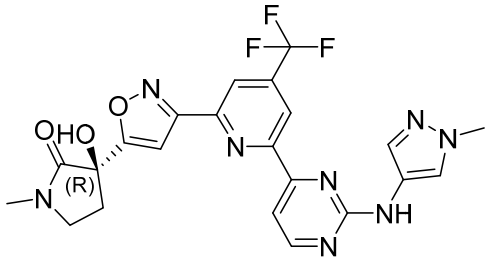
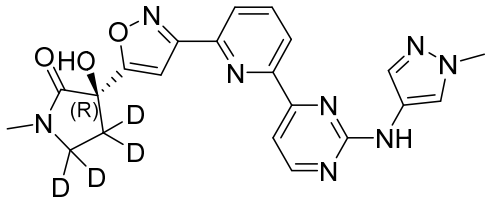
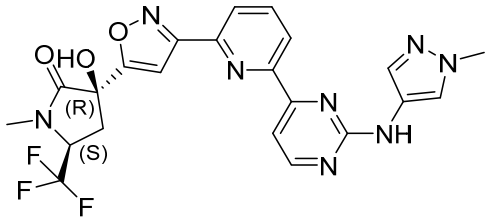
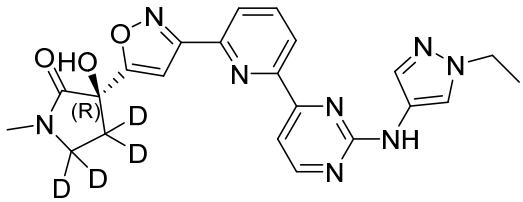
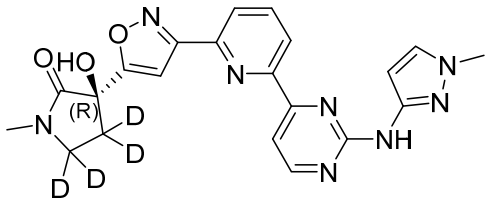
	
	
	
	

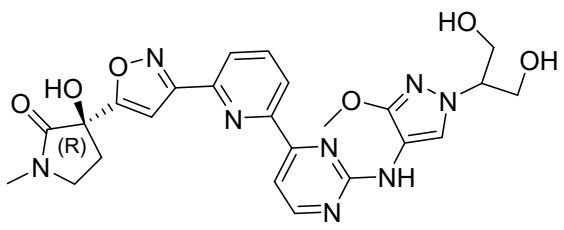
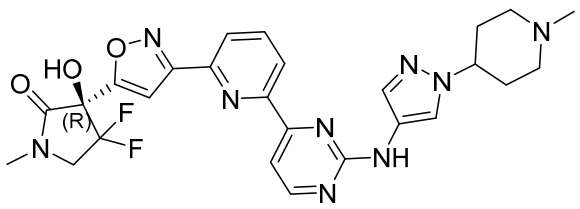
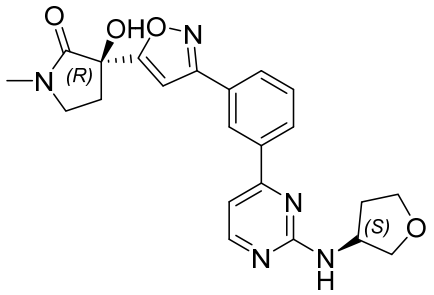
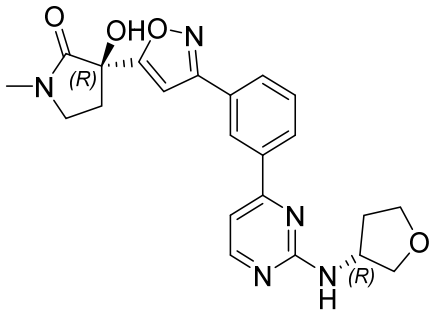
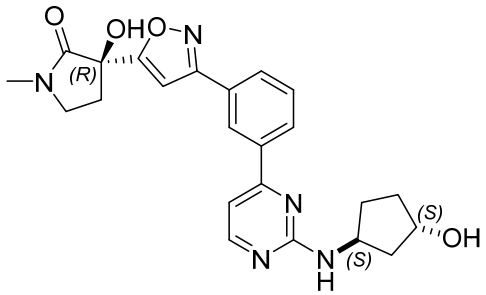
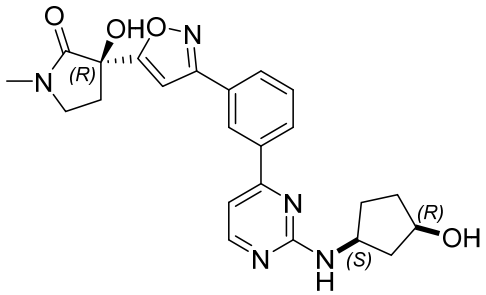
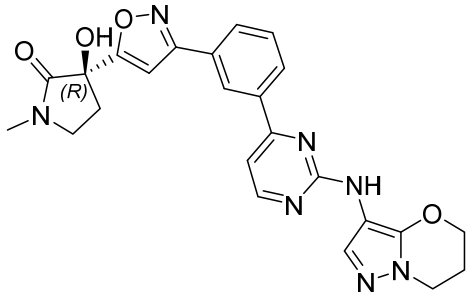
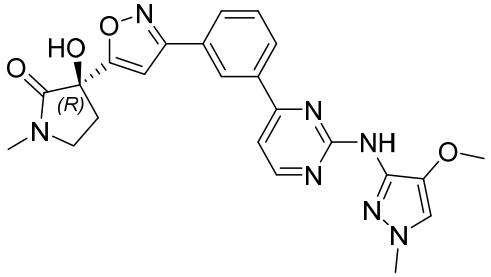
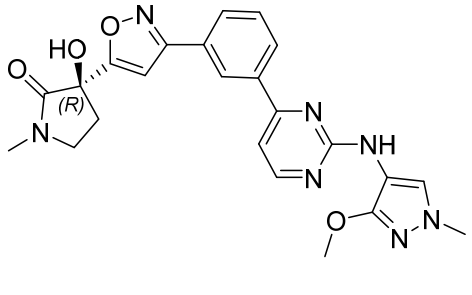
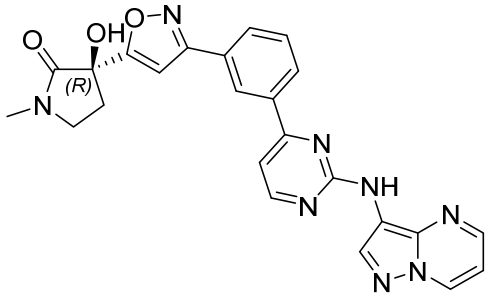
	
	
	
	

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una estructura como se muestra en la Tabla 2A a 2D.

Tabla 2A

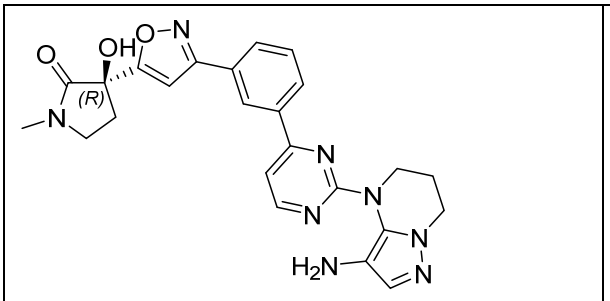
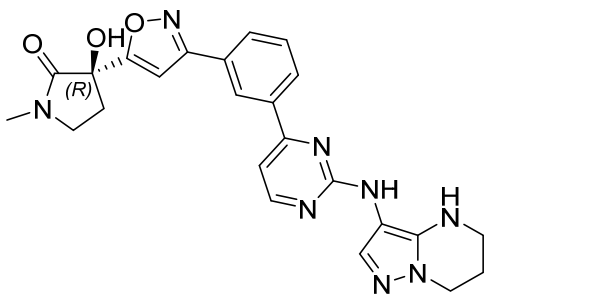
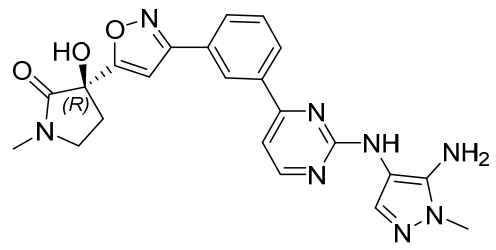
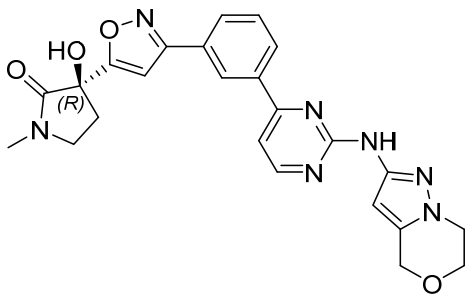
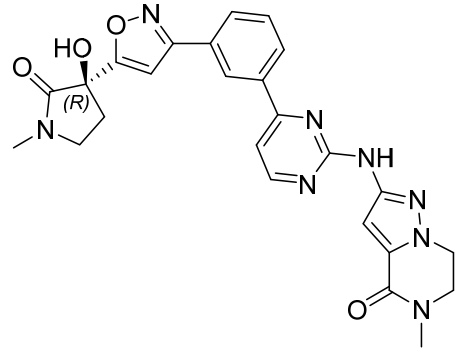
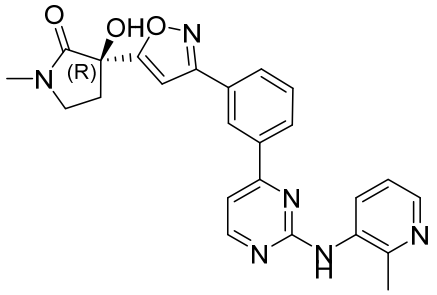
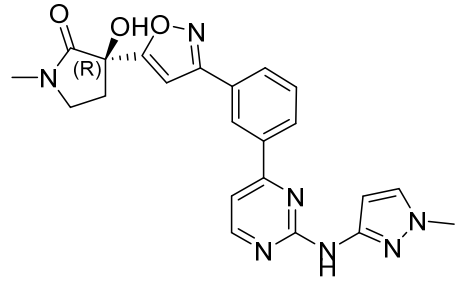
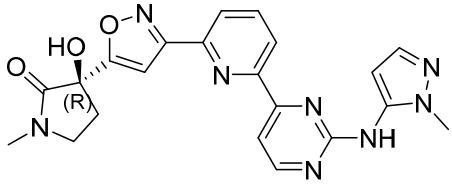
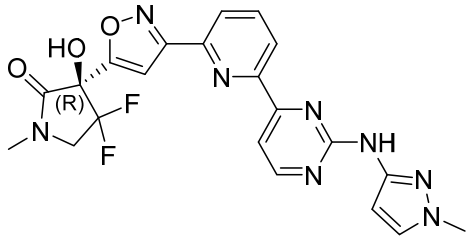
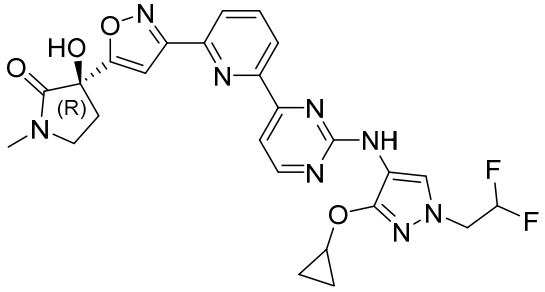
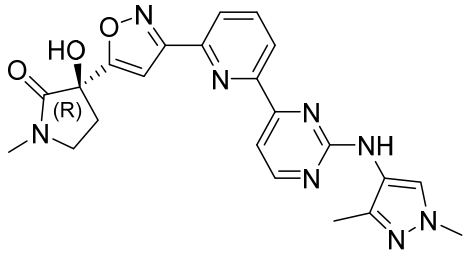
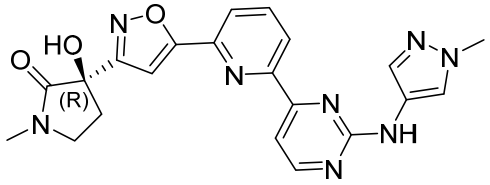
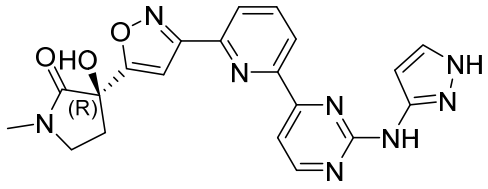
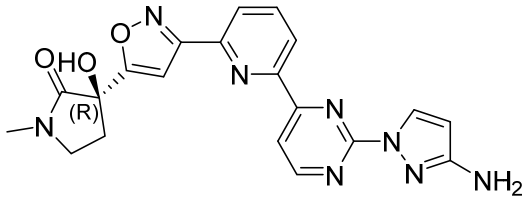
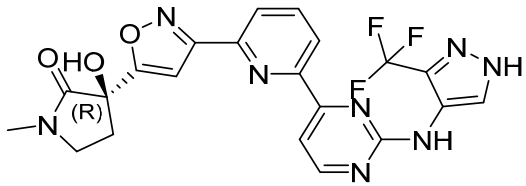
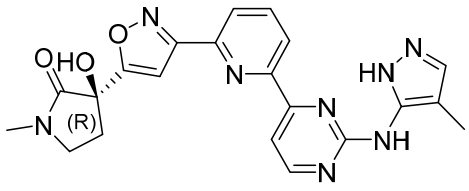
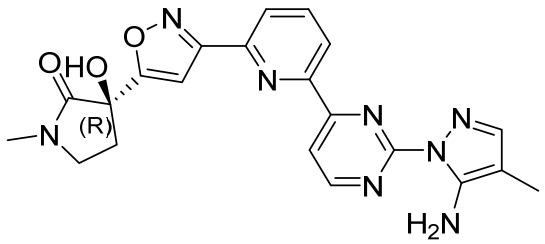
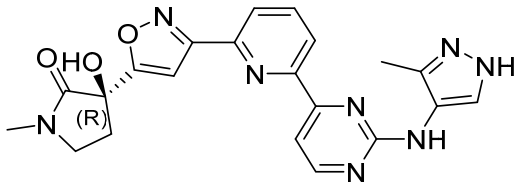
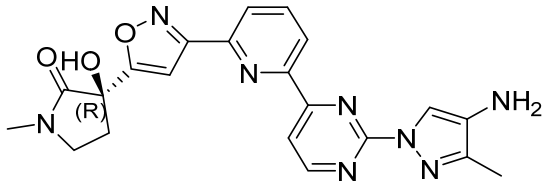
	

Tabla 2B

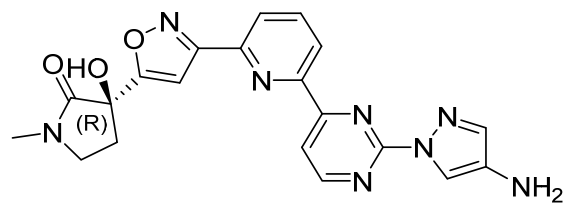
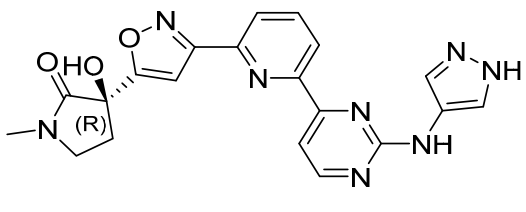
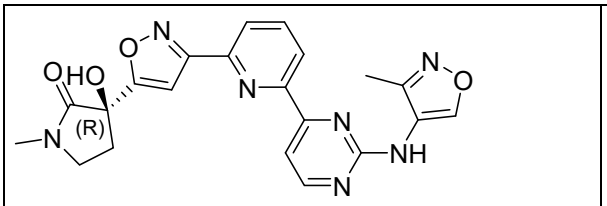
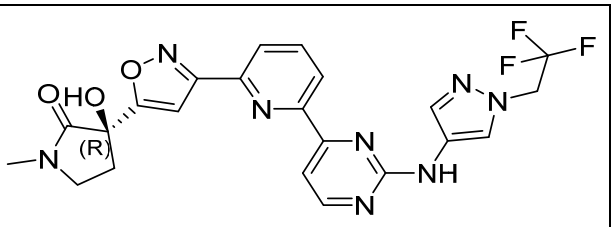
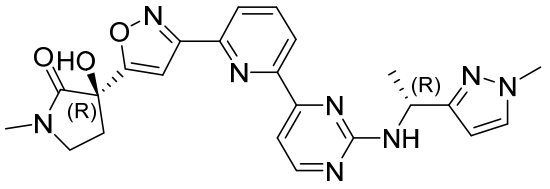
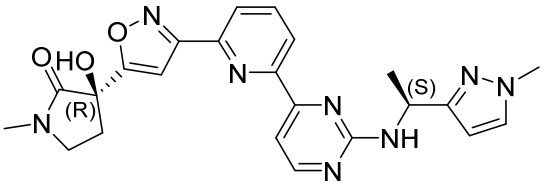
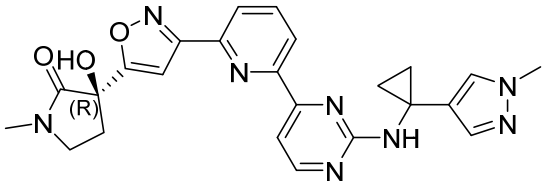
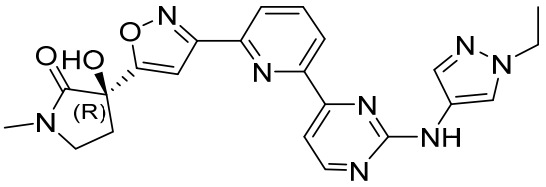
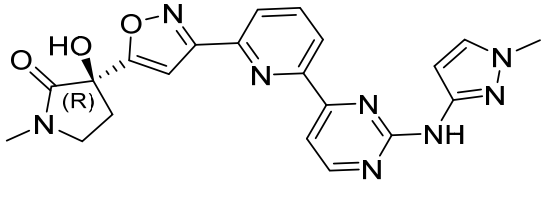
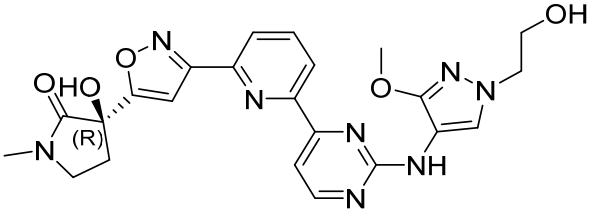
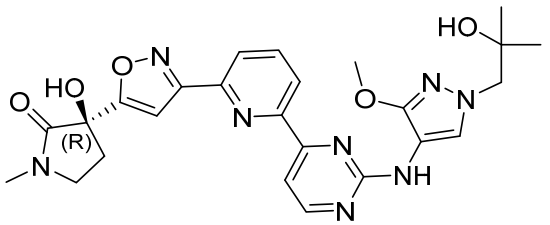
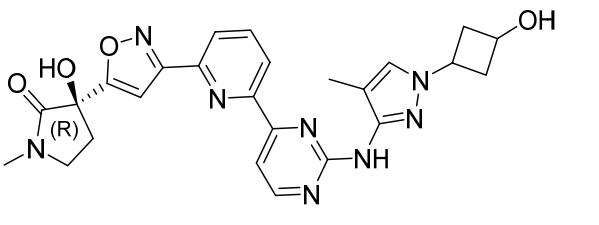
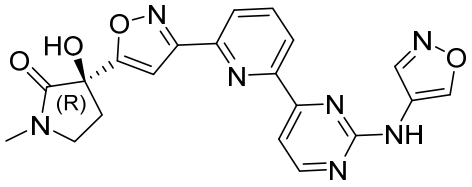
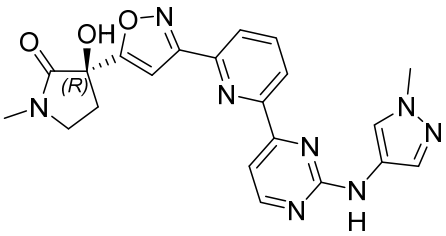
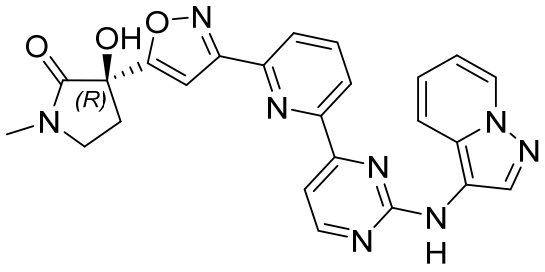
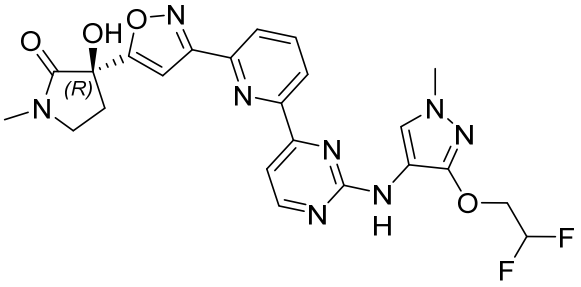
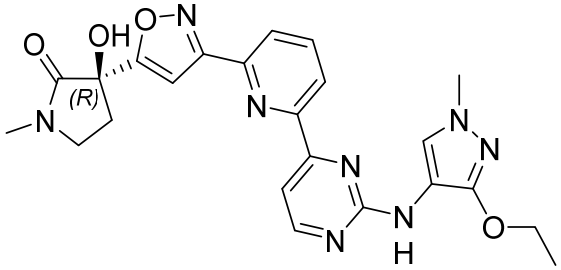
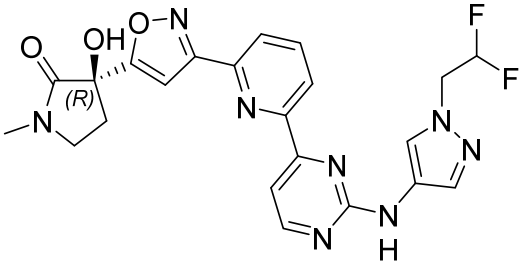
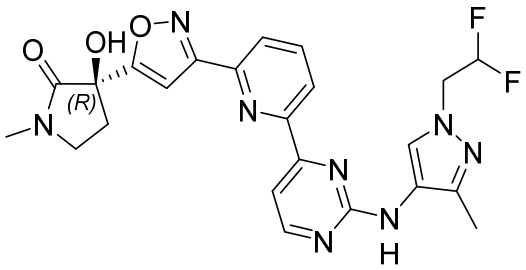
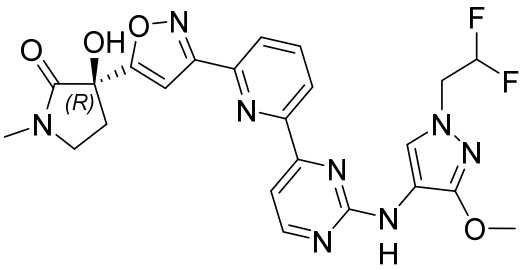
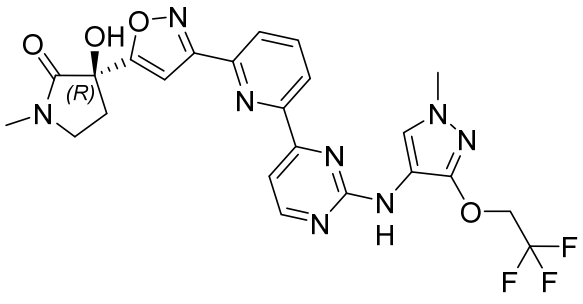
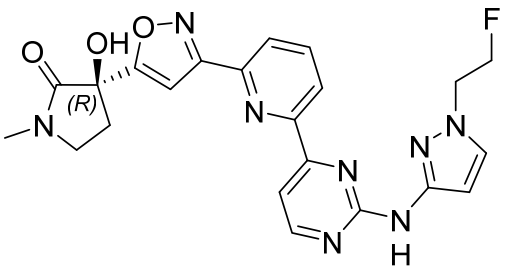
	

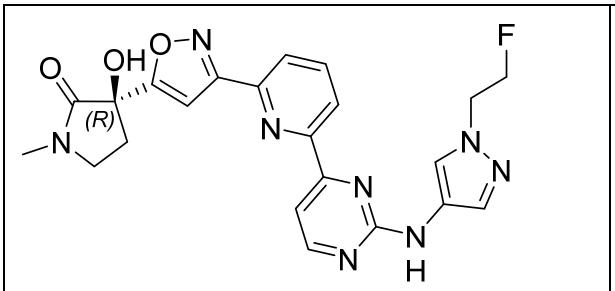
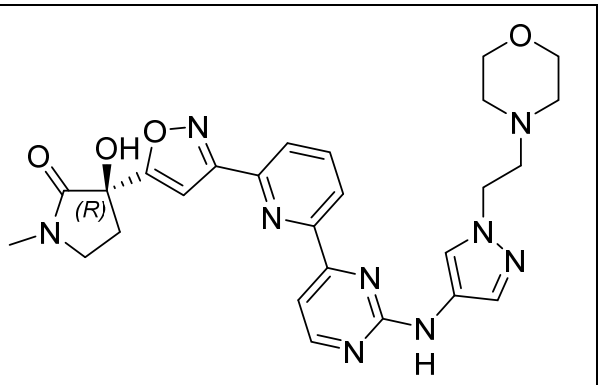
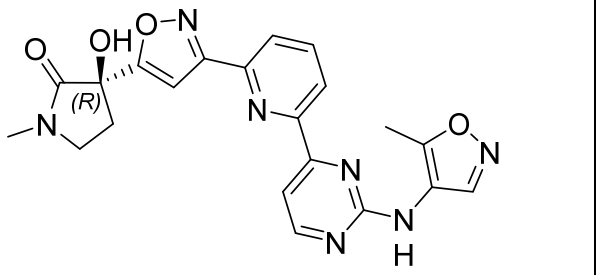
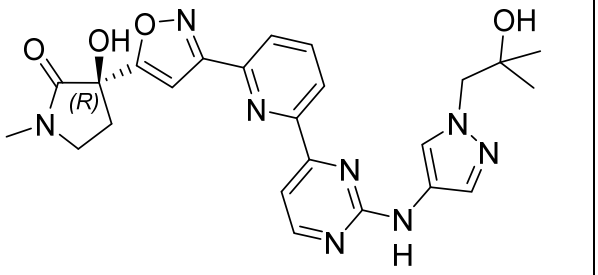
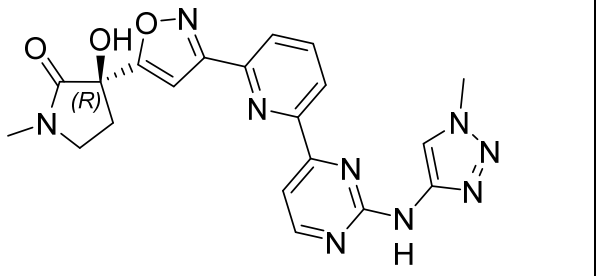
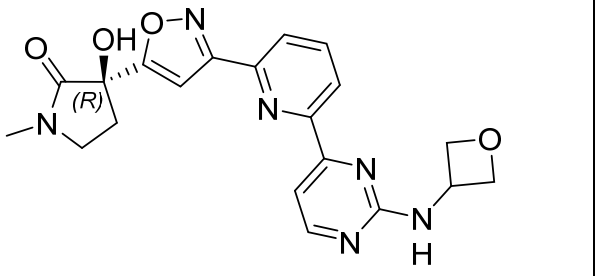
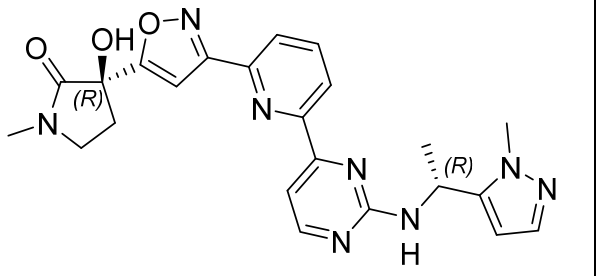
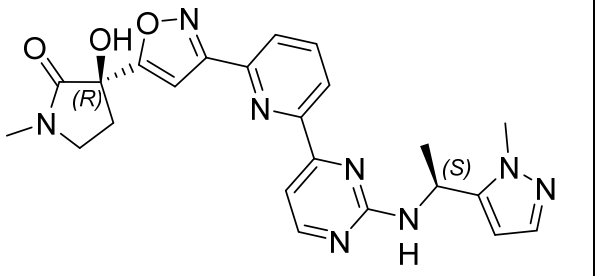
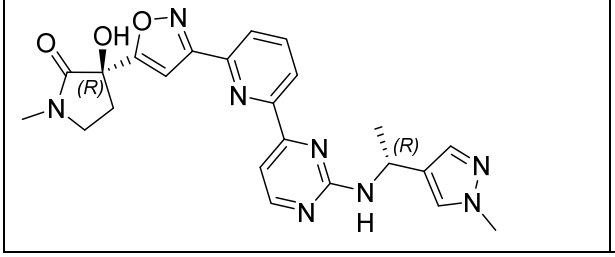
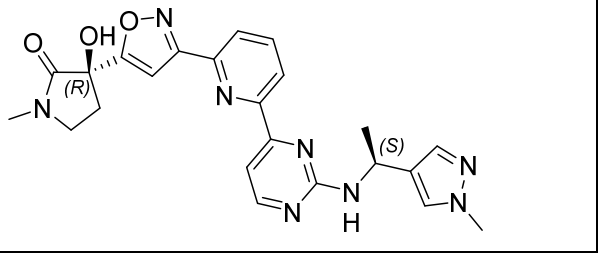
Tabla 2C

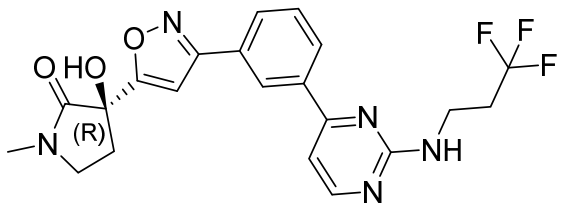
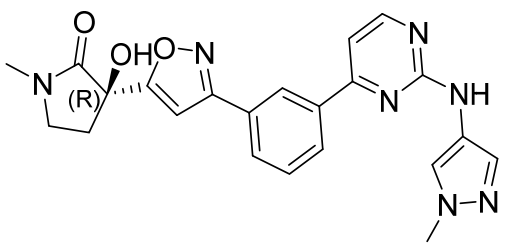
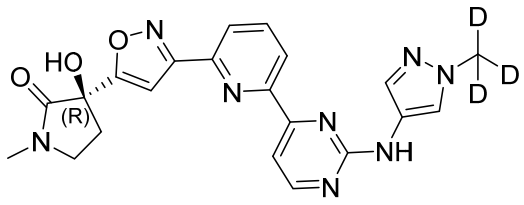
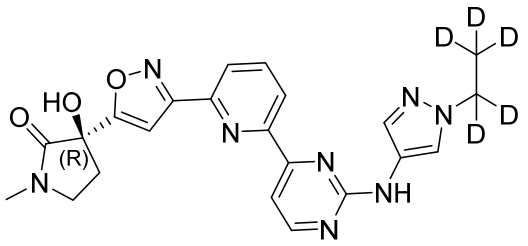
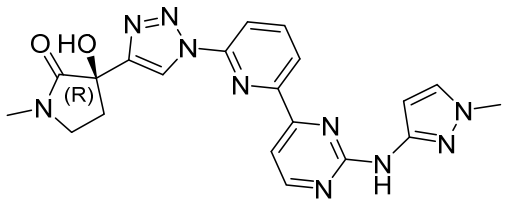
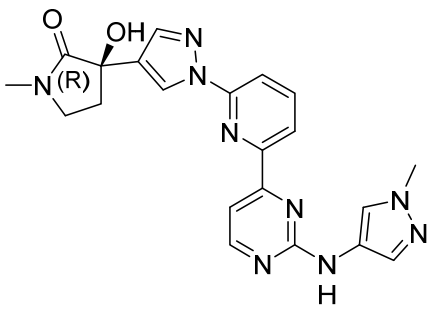
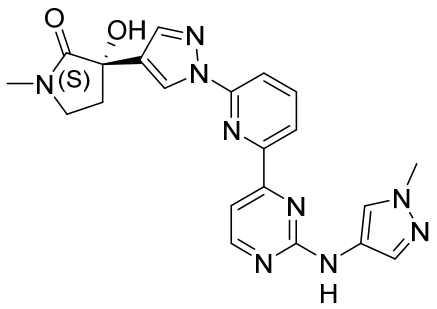
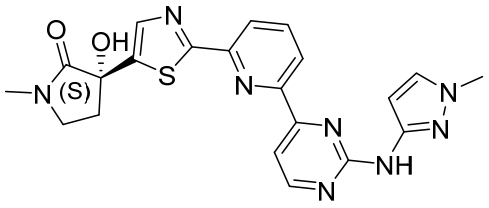
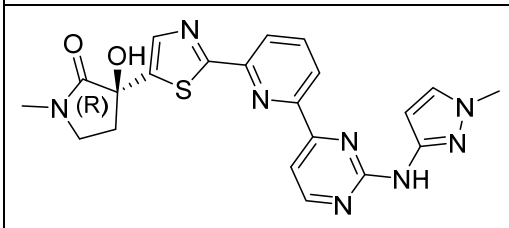
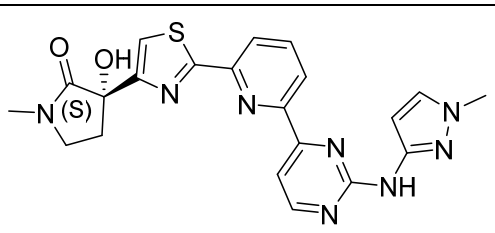
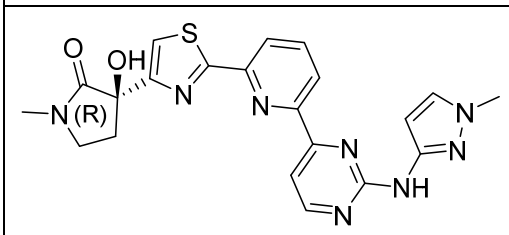
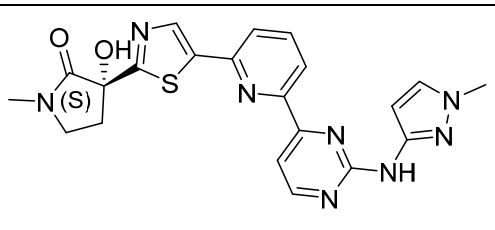
	
	
	
	
	

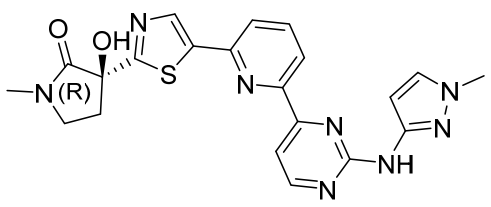
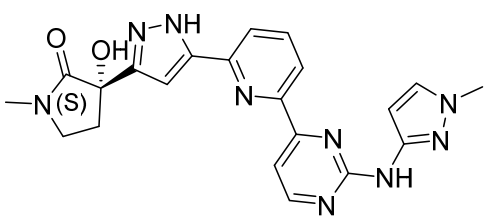
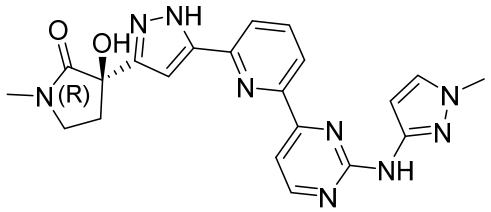
	
	
	
	
	

HO
OH
O
N
(R)
O–N
NH
F
F

Tabla 2D

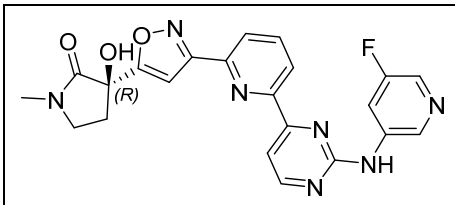
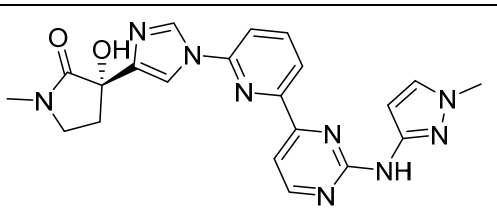
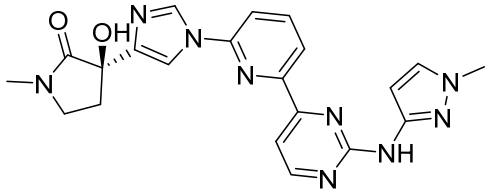
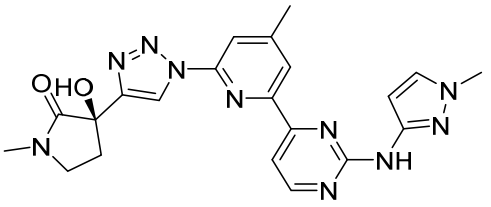
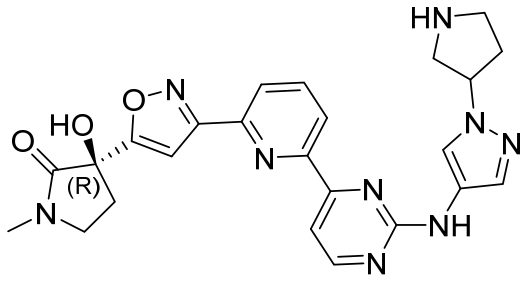
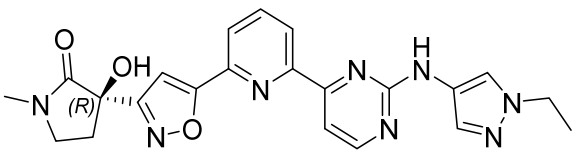
	
	
	
	
	

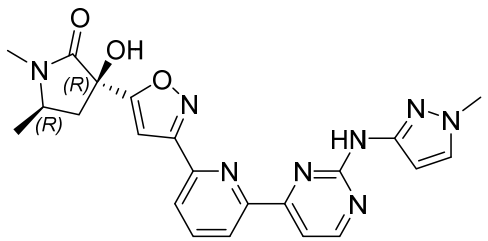
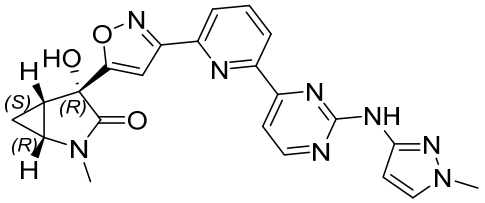
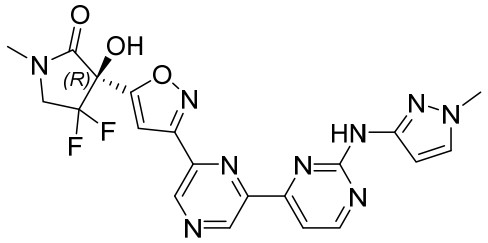
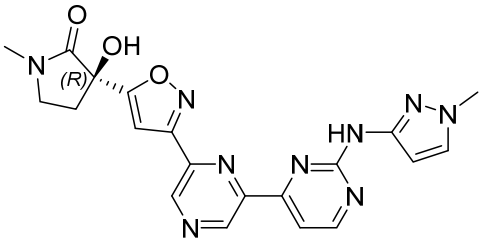
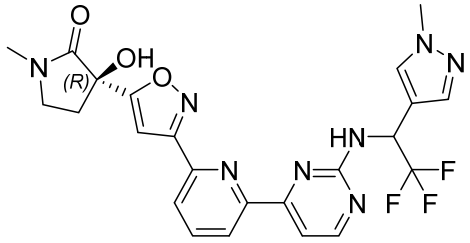
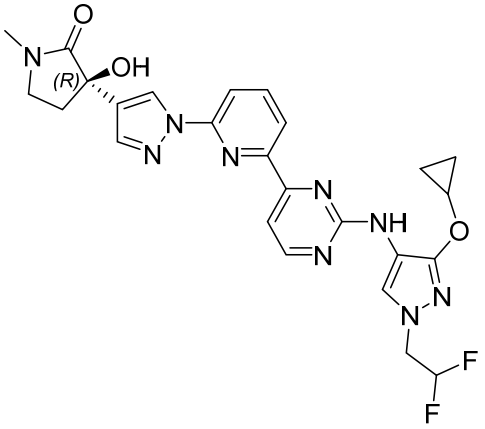
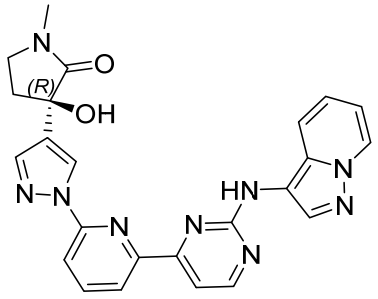
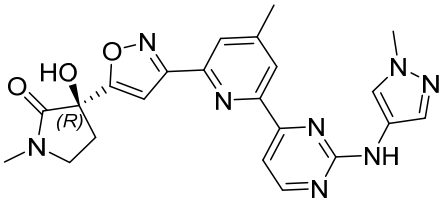
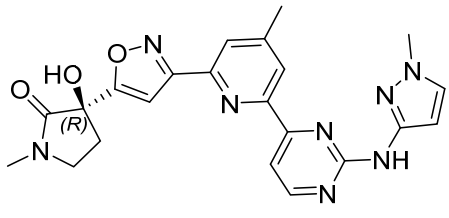
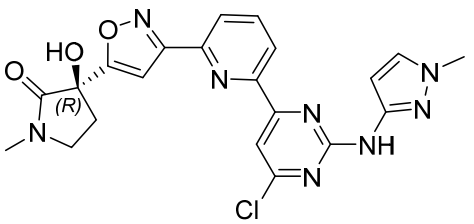
	
	
	
	
	
	

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que tiene una estructura como se muestra en las Tablas 2E a 2T.

Tabla 2E

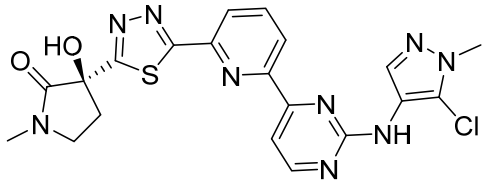
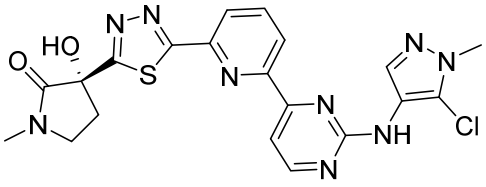
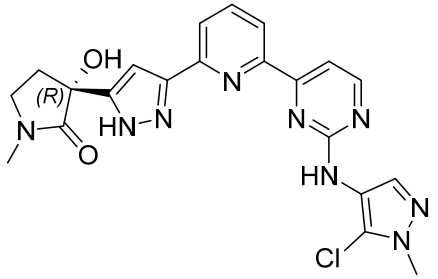
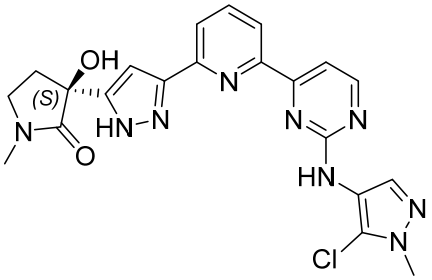
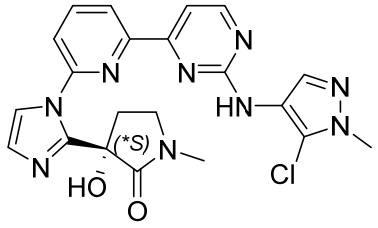
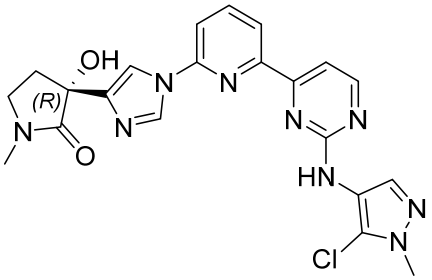
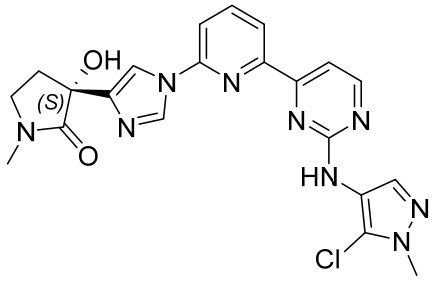
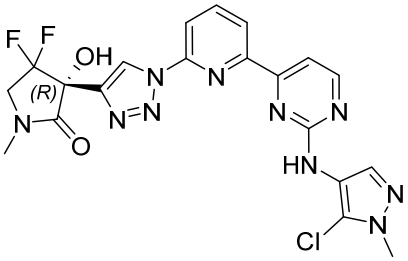
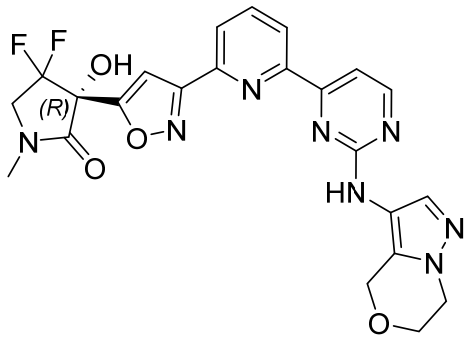
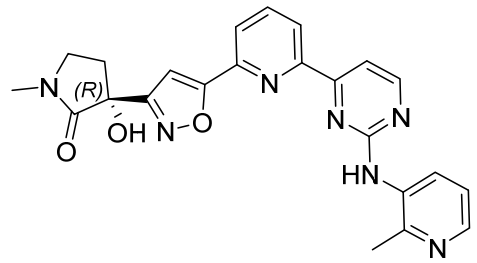
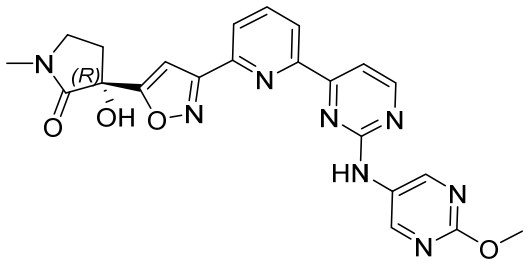
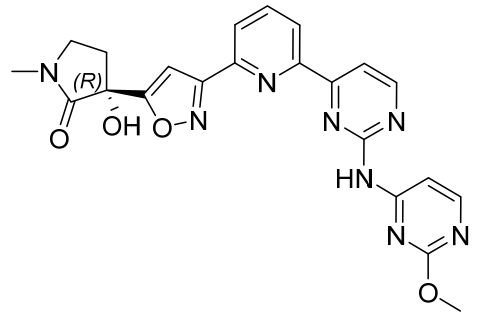
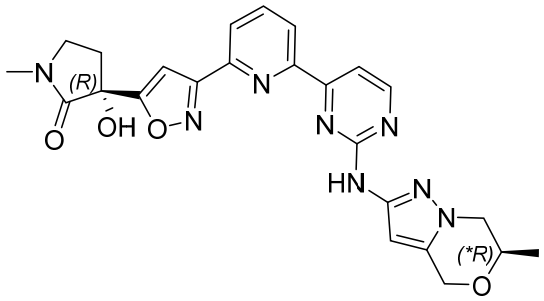
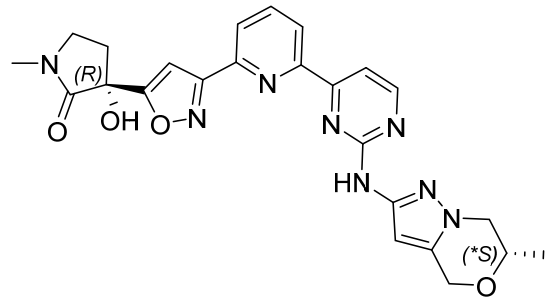
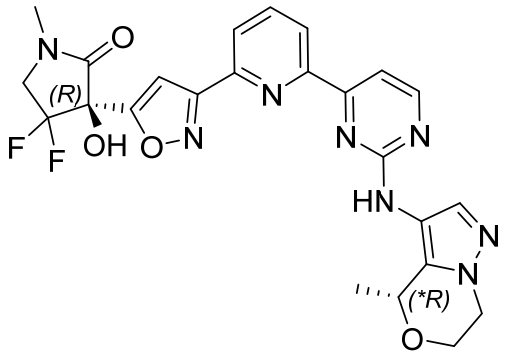
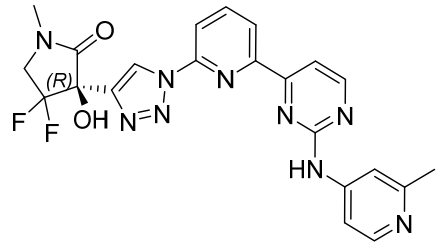
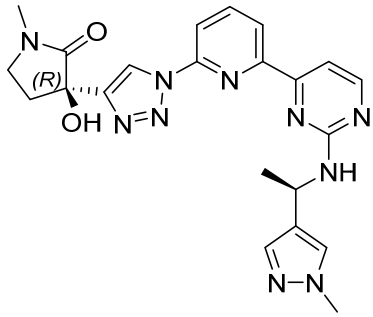
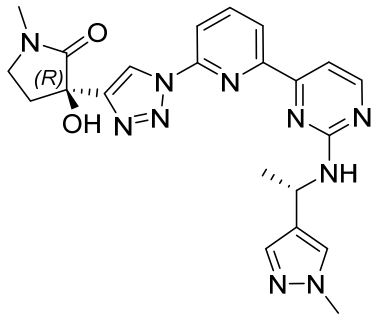
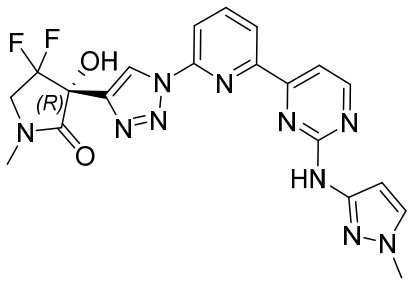
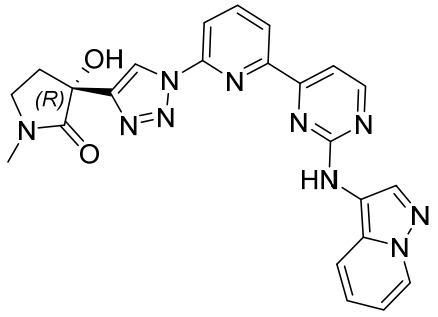
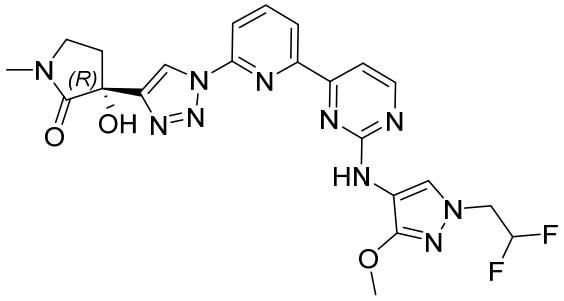
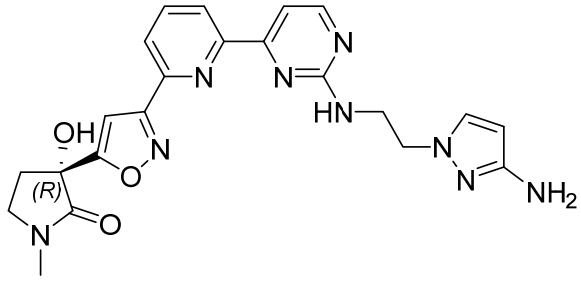
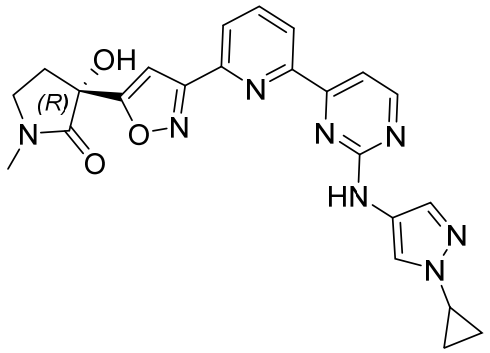
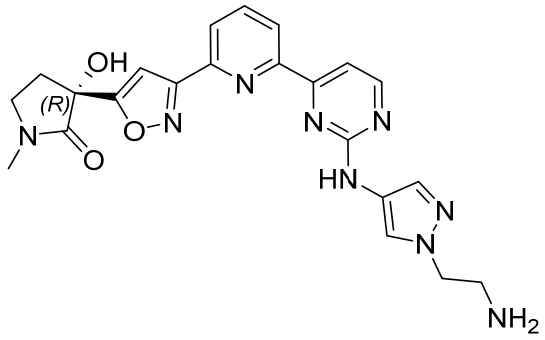
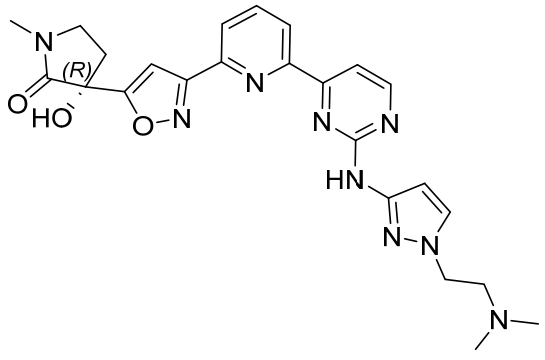
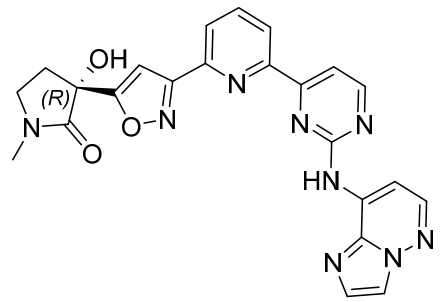
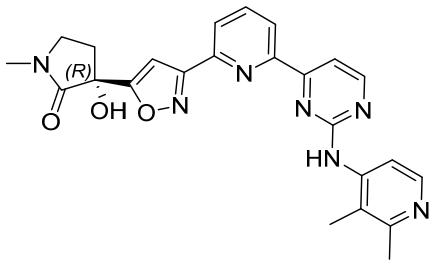
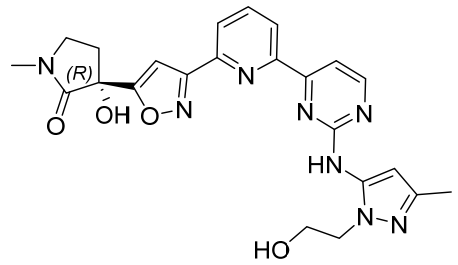
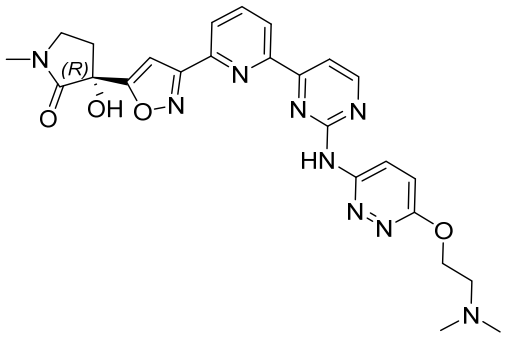
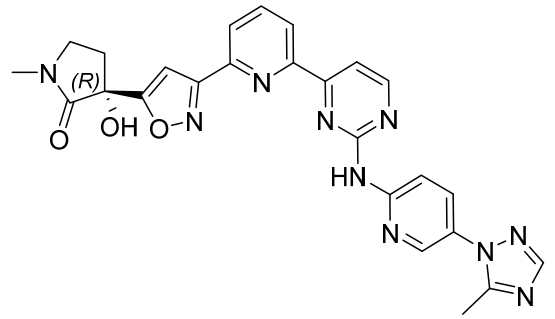
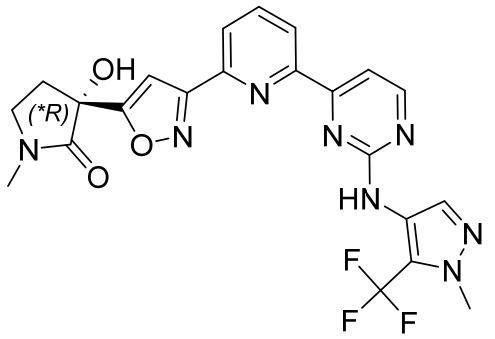
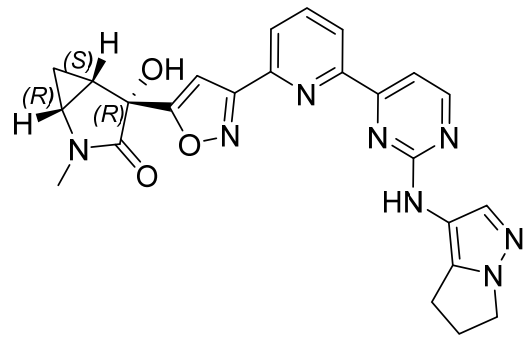
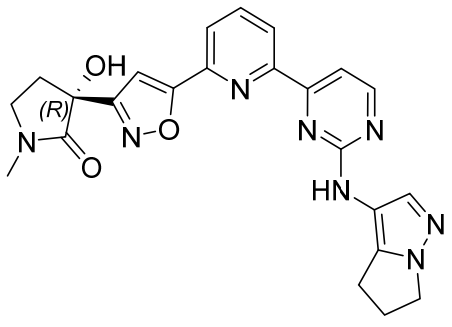
	
	
	
	
	

Tabla 2F

F F OH (R) N O N N N N N HN N N
OH (R) N O N N N N N HN N
N (R) O OH N N N N N HN N O F F
OH (R) N O O N N N N HN N N NH2
OH (R) N O O N N N N HN N N
OH (R) N O O N N N N HN N N NH2
N (R) O HO O N N N N HN N N N

OH
(R)
N
O
O-N
N
N
HN
N
N-N
HO
(*R)
F
F
F
(S)
H
(R)

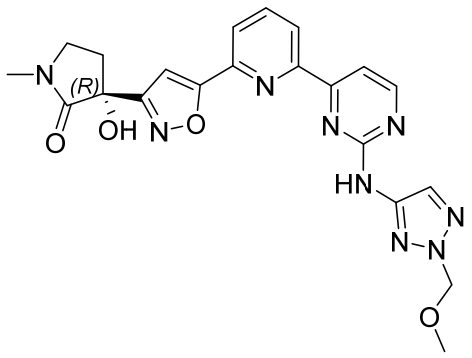
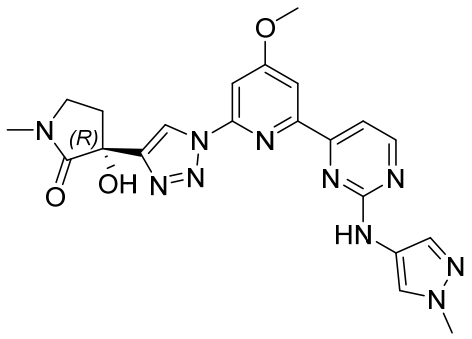
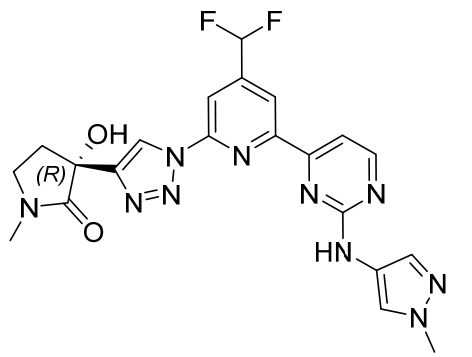
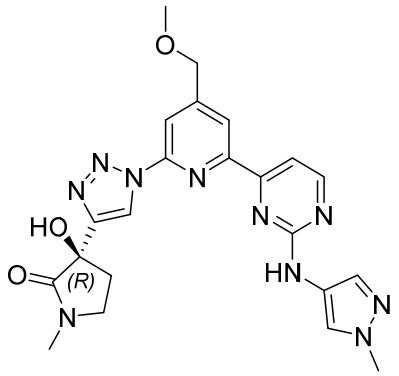
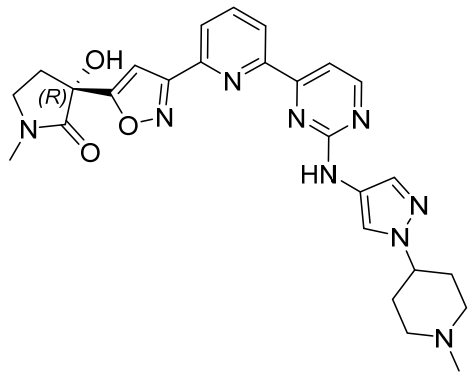
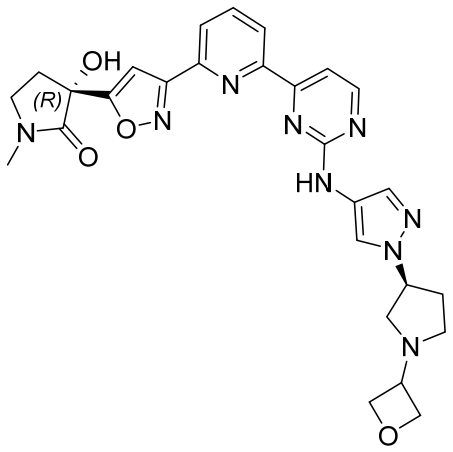
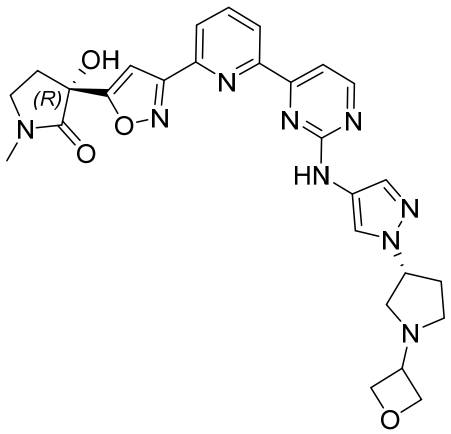
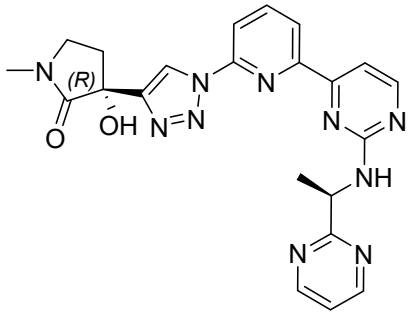
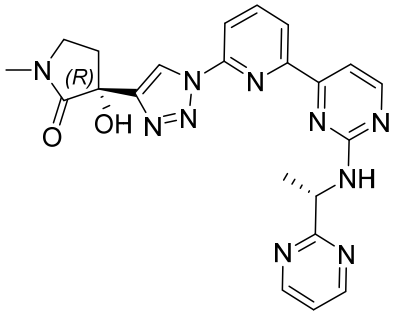
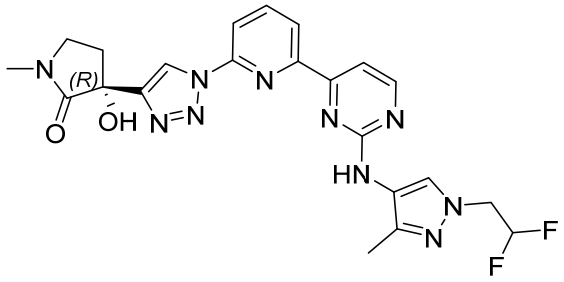
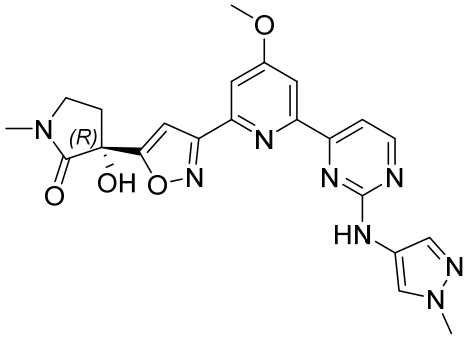
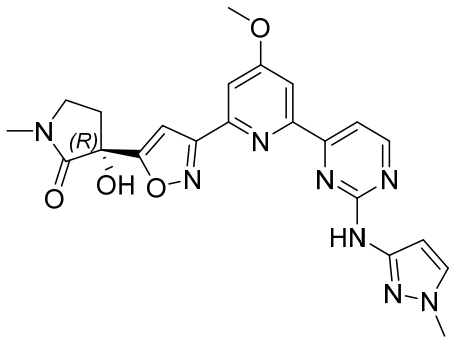
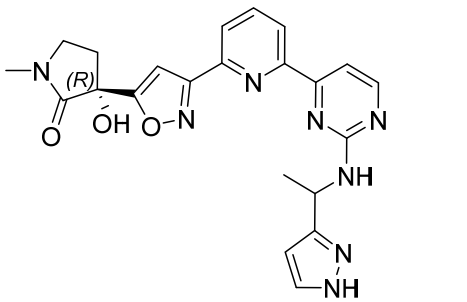
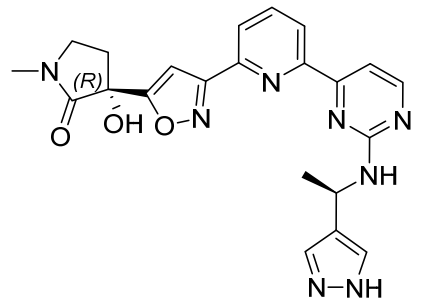
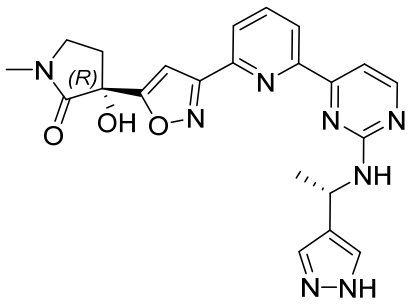
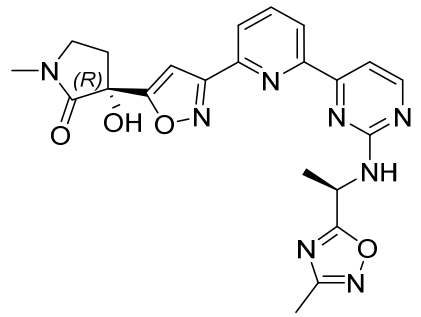
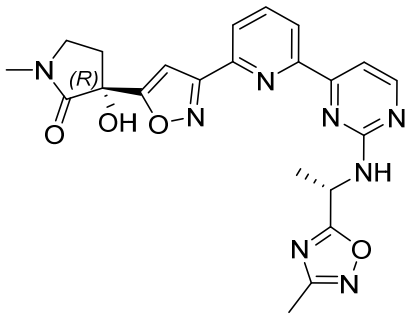
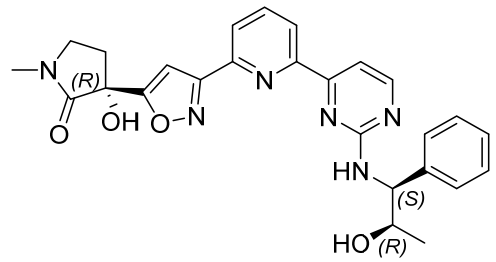
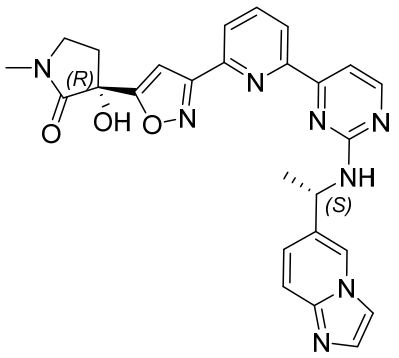
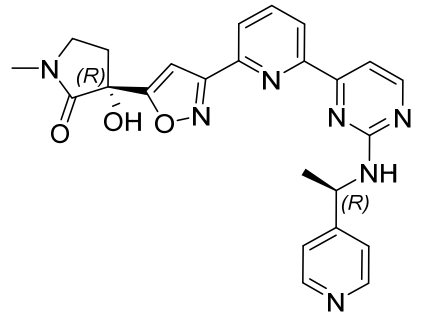
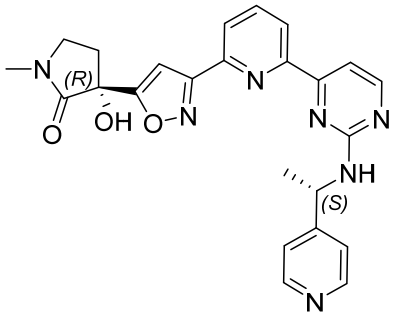
	

Tabla 2G

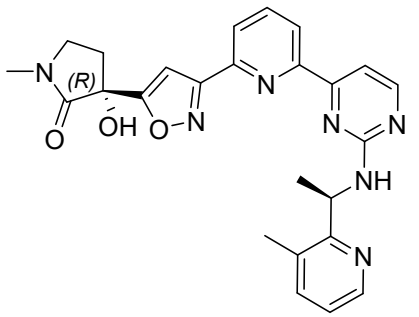
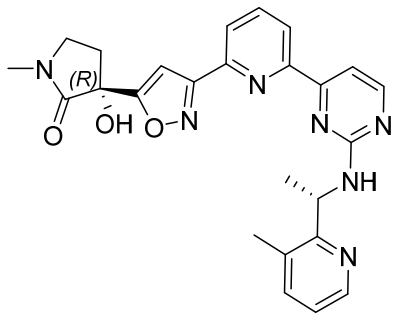
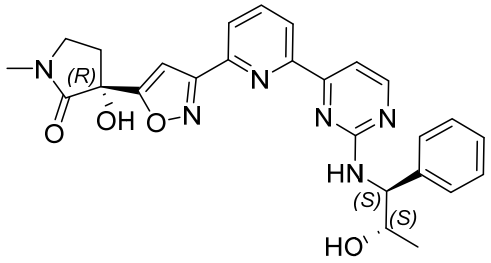
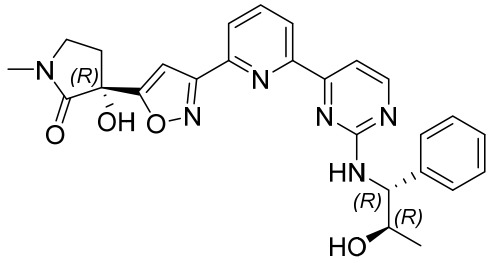
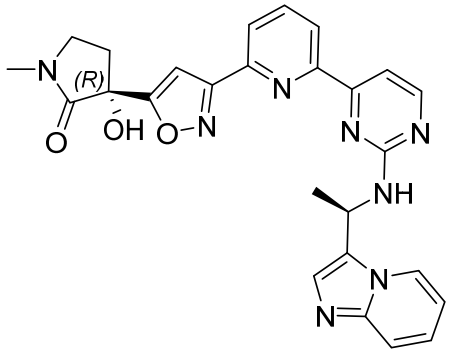
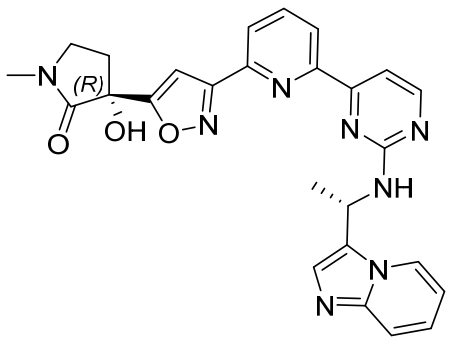
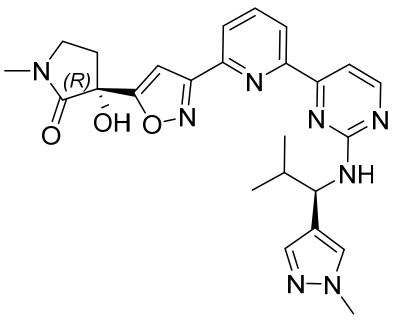
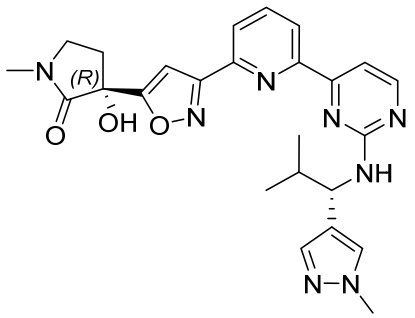
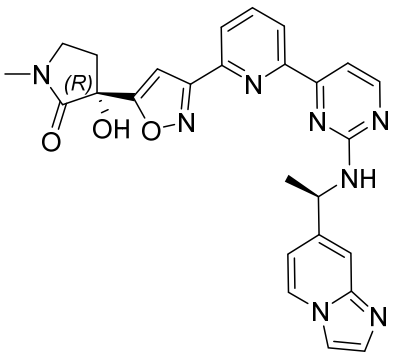
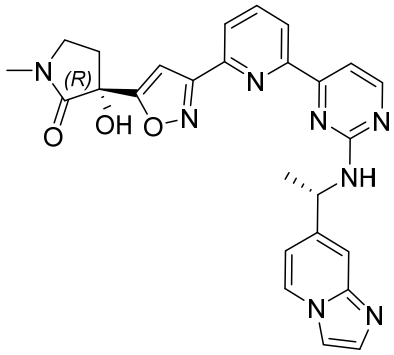
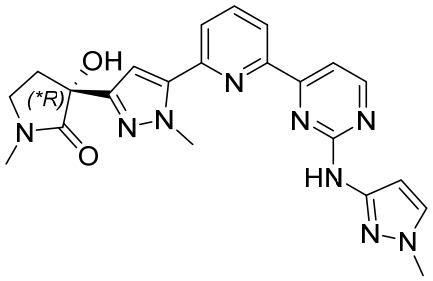
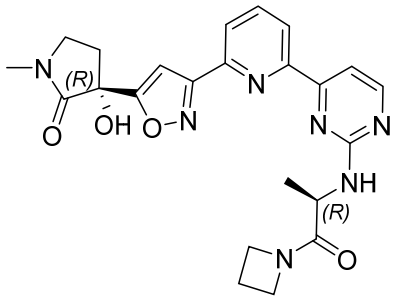
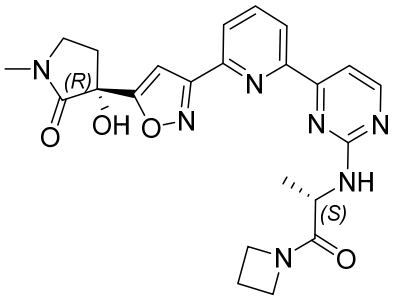
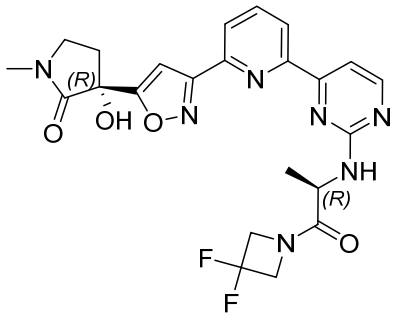
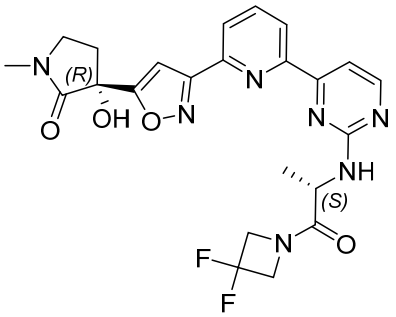
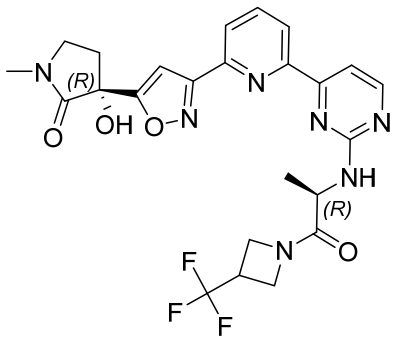
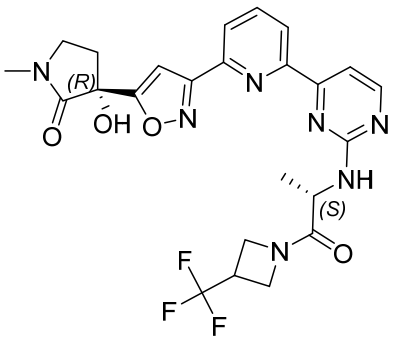
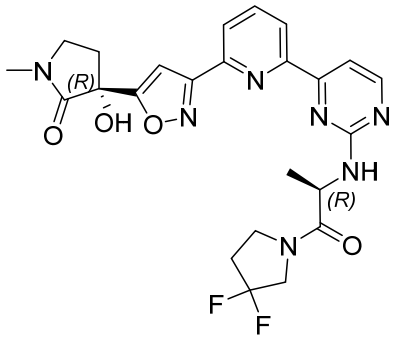
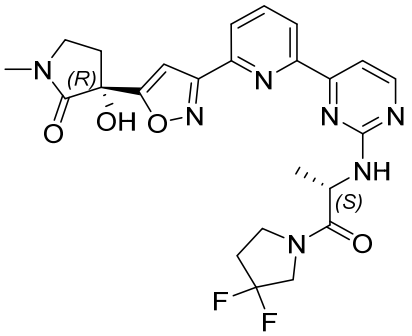
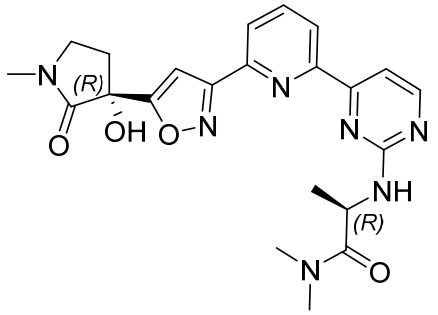
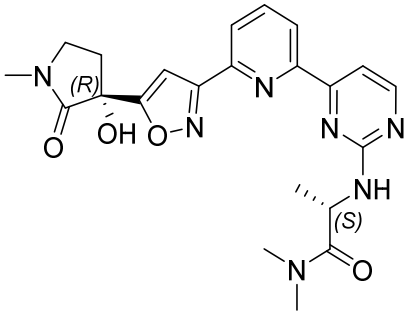
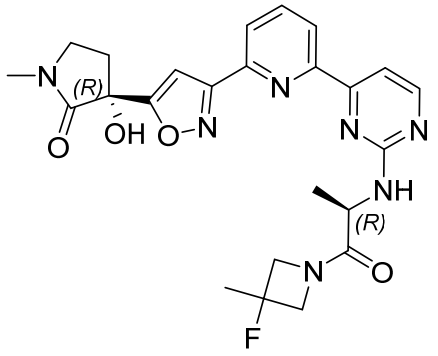
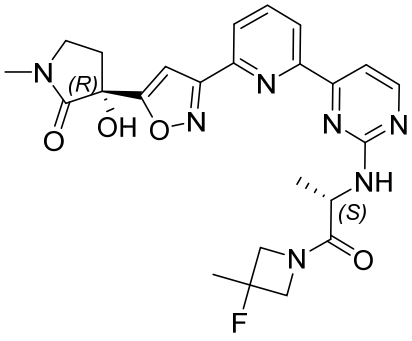
	
	
	

Tabla 2H

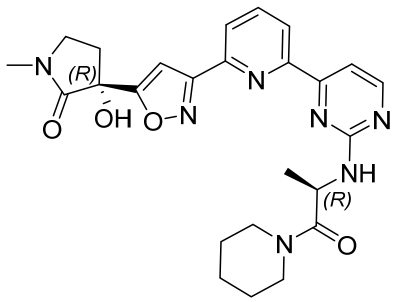
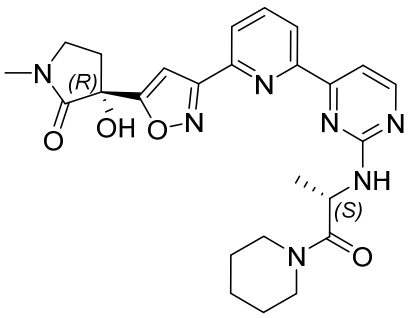
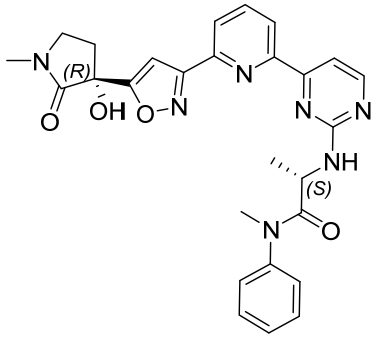
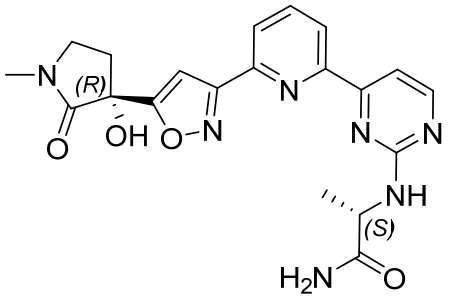
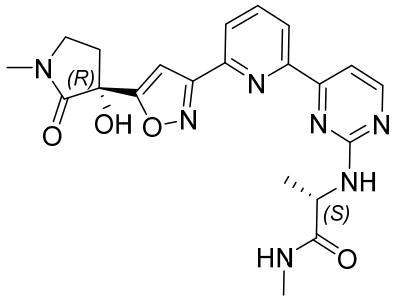
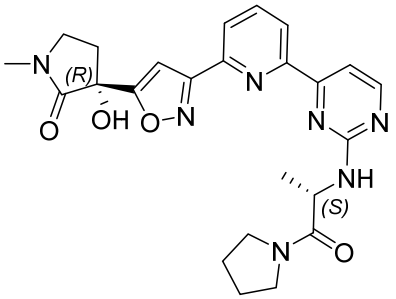
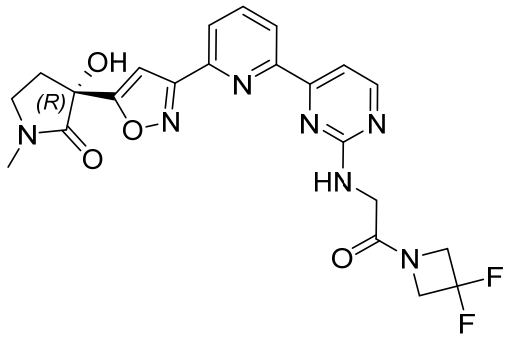
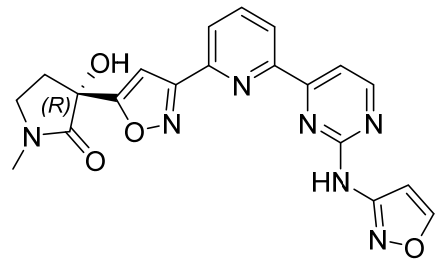
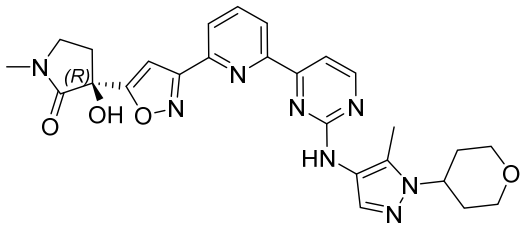
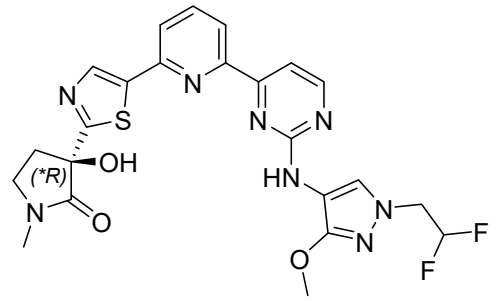
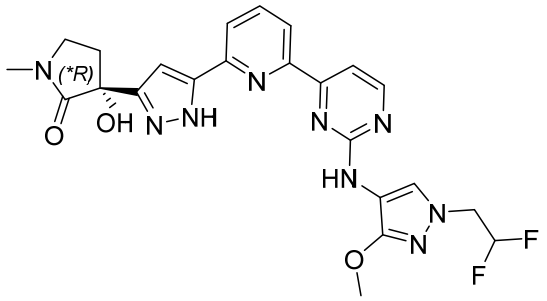
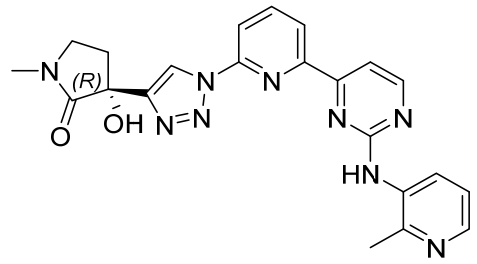
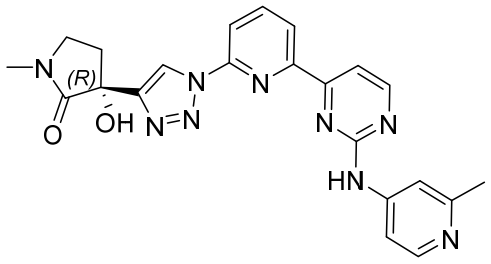
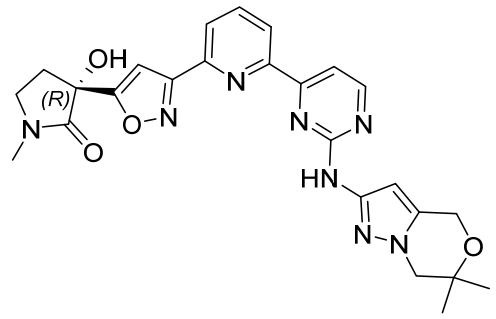
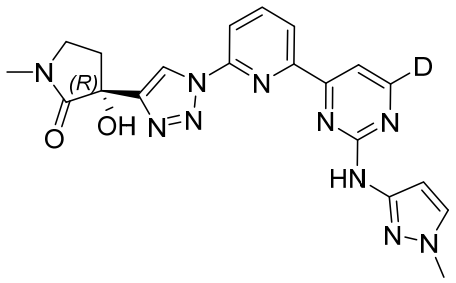
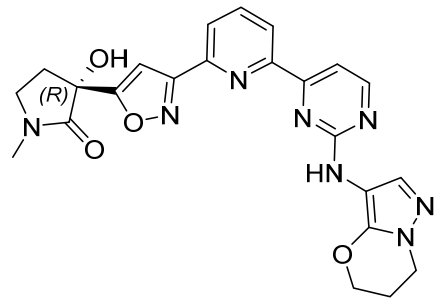
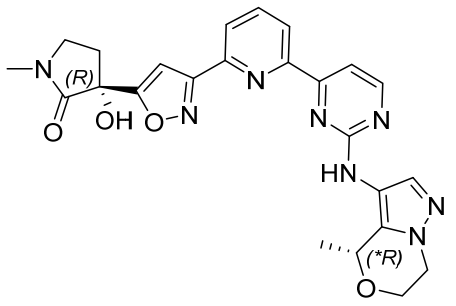
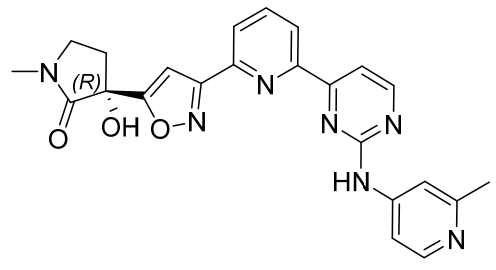
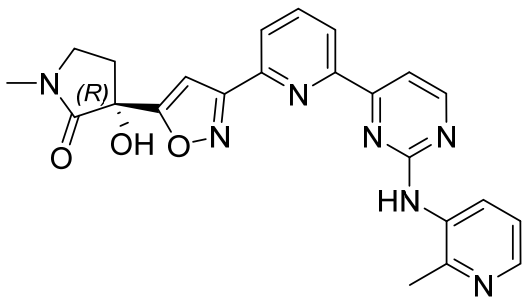
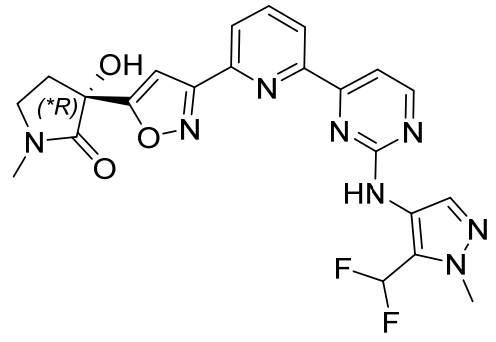
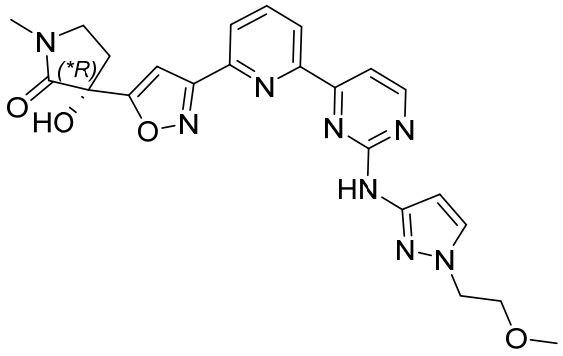
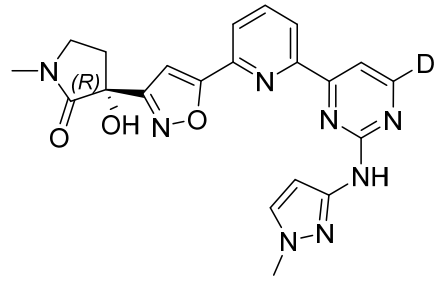
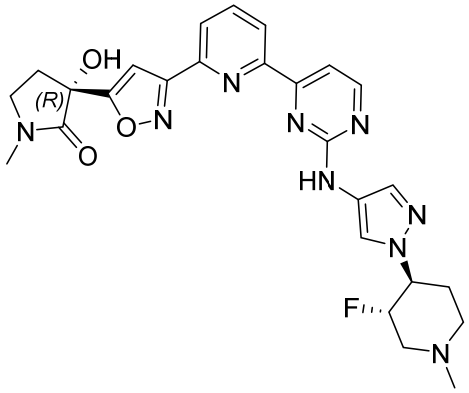
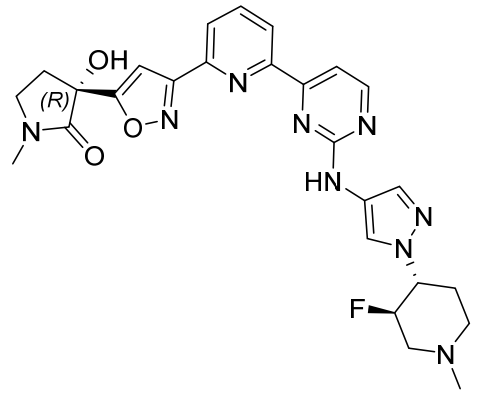
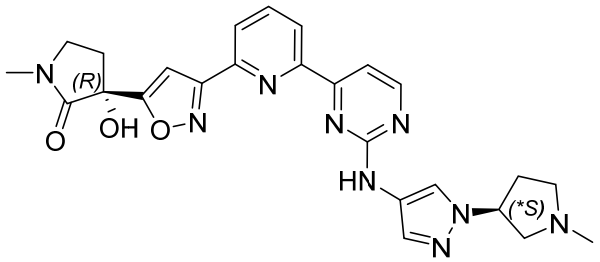
	
	
	
	

Tabla 2l

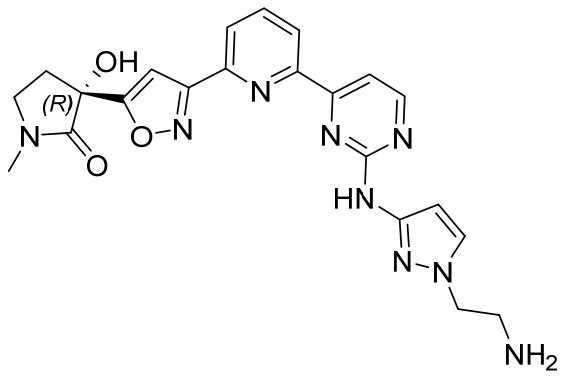
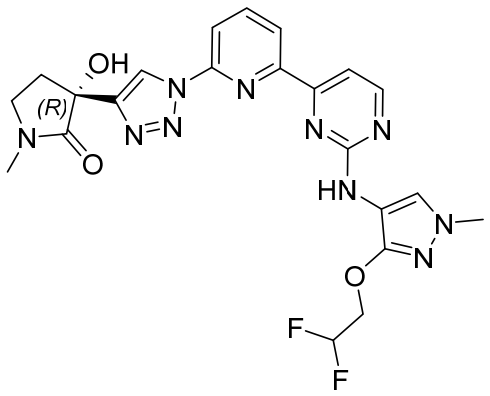
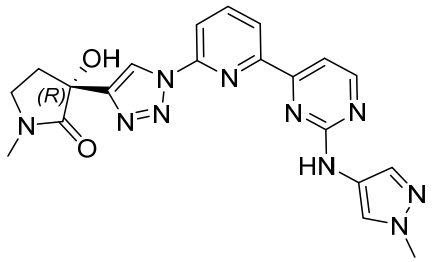
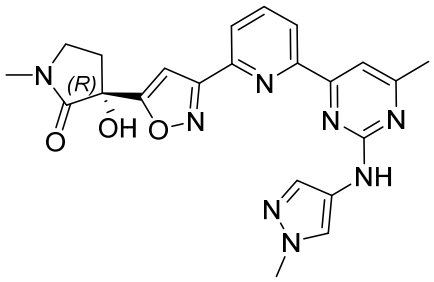
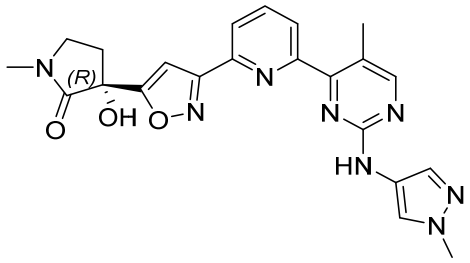
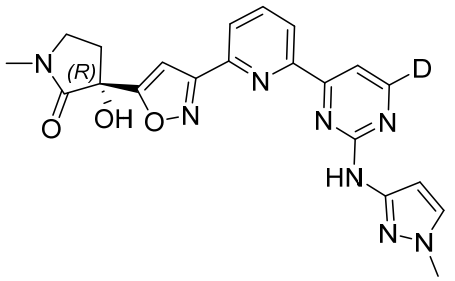
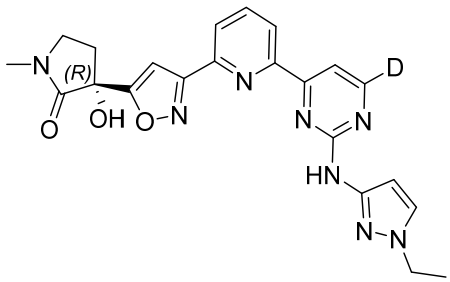
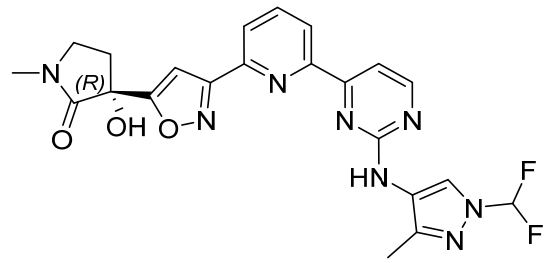
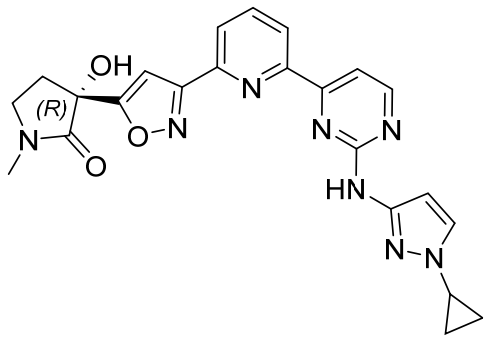
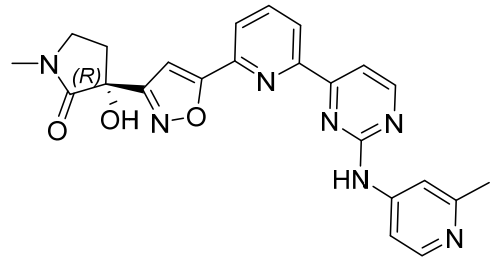
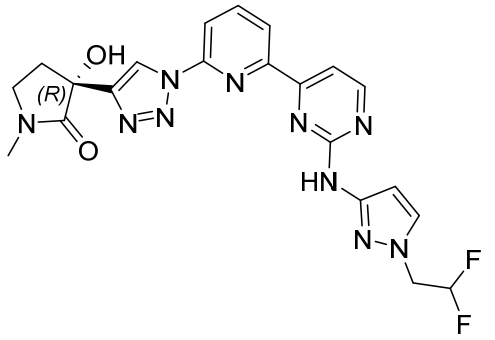
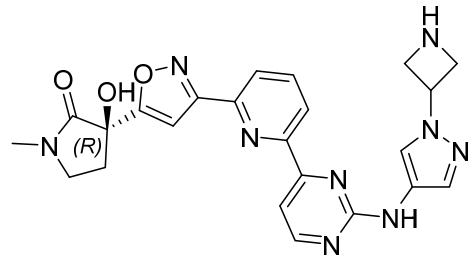
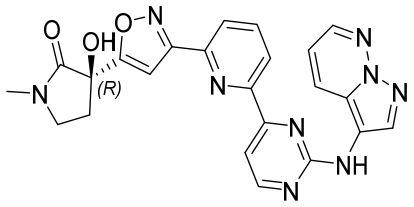
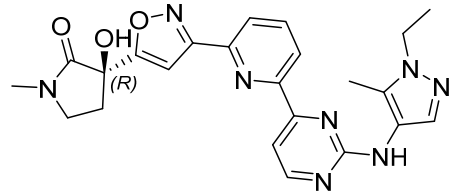
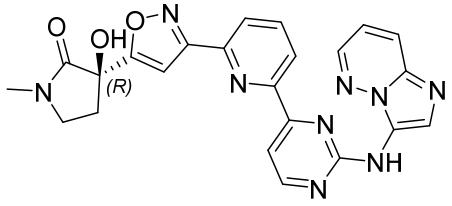
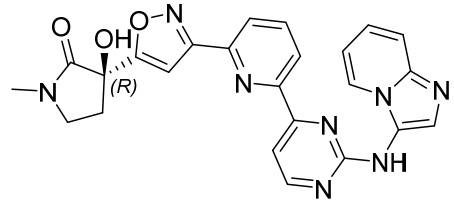
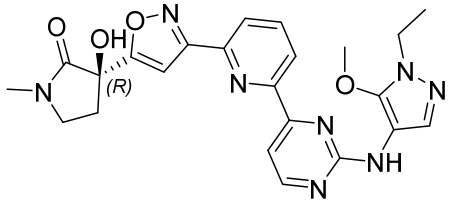
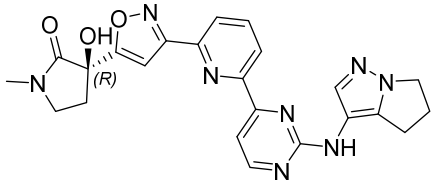
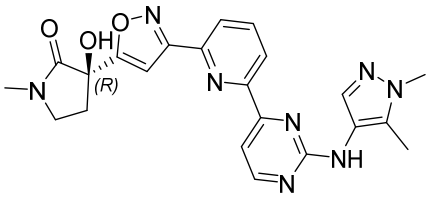
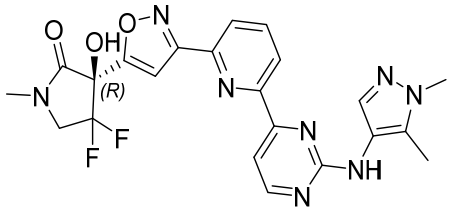
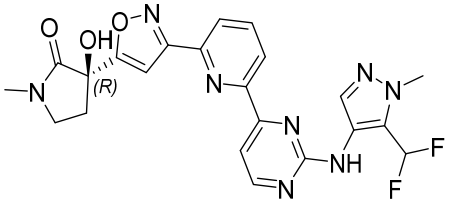
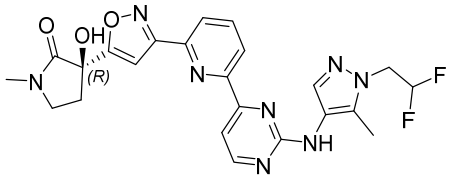
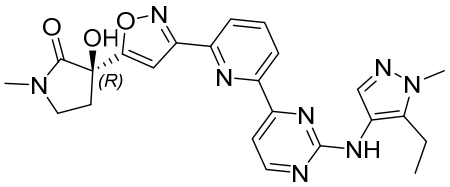
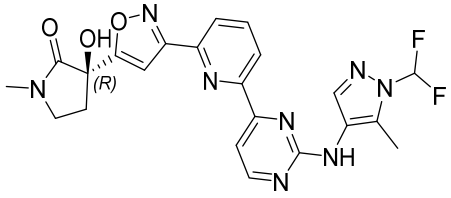
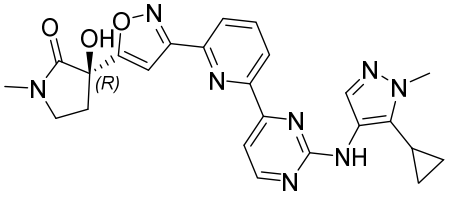
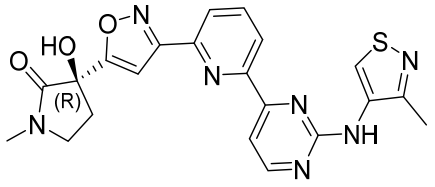
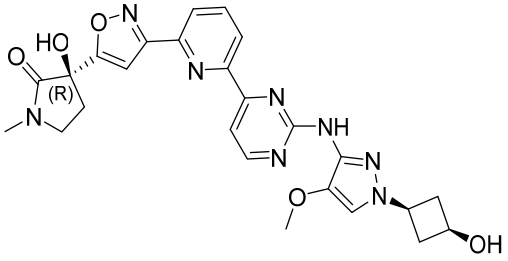
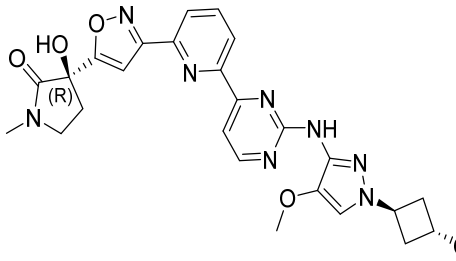
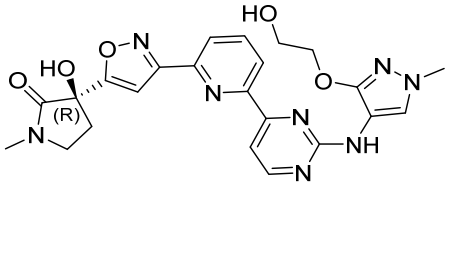
	
	
	
	

Tabla 2J.

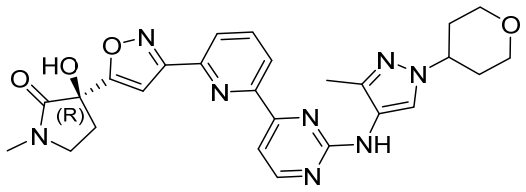
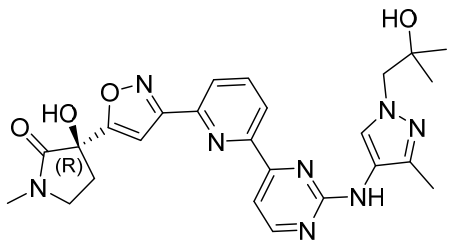
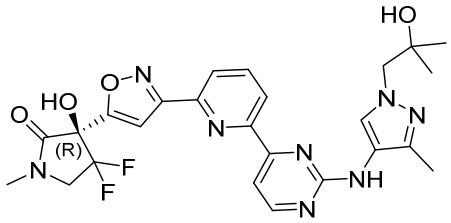
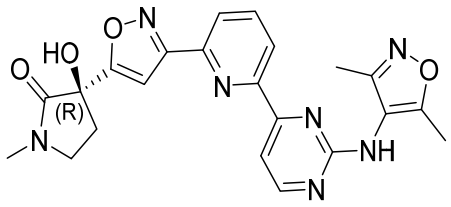
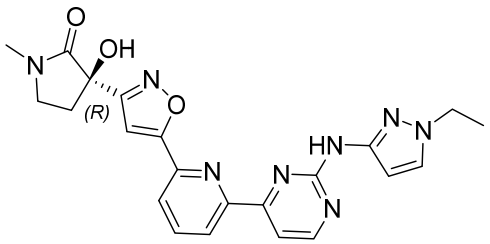
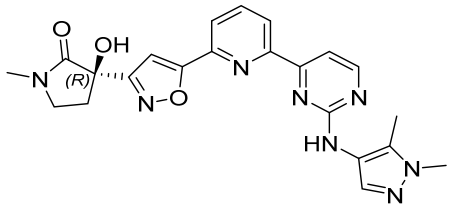
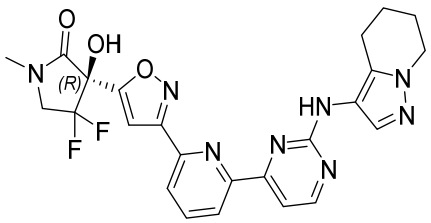
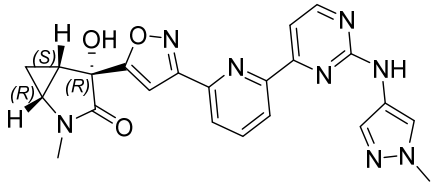
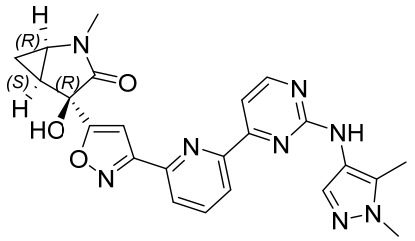
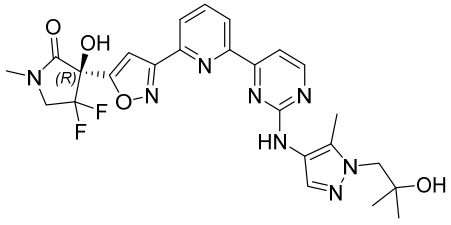
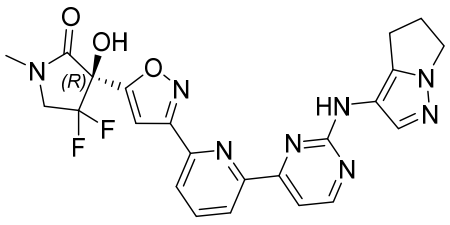
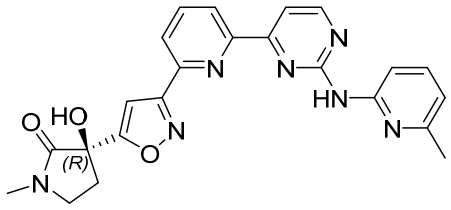
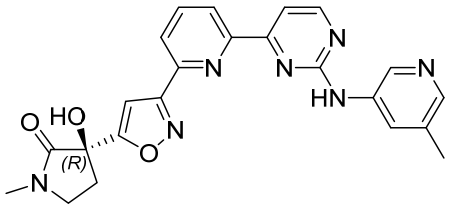
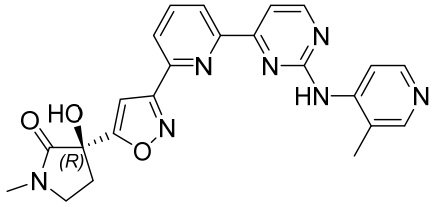
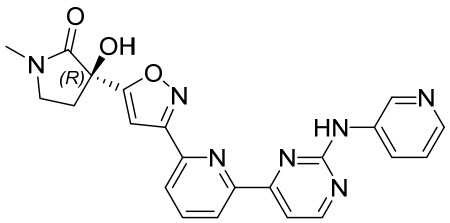
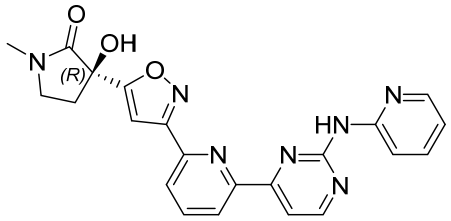
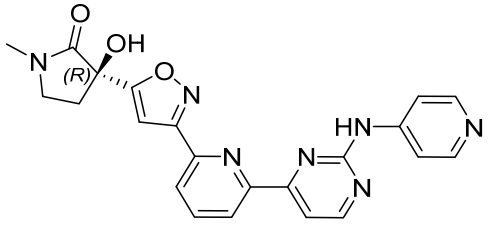
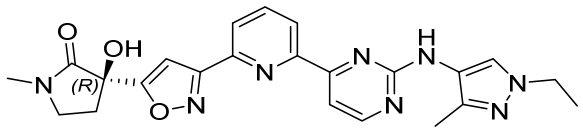
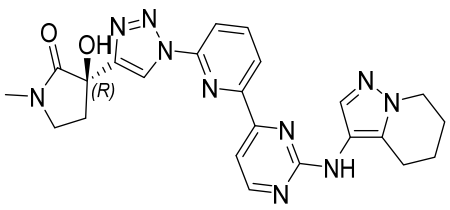
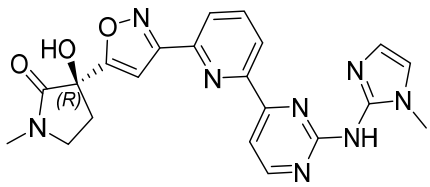
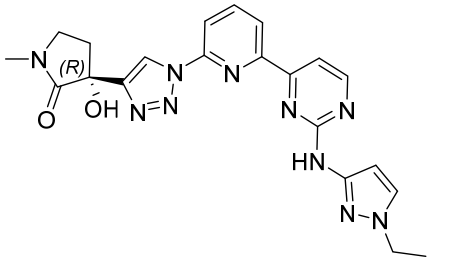
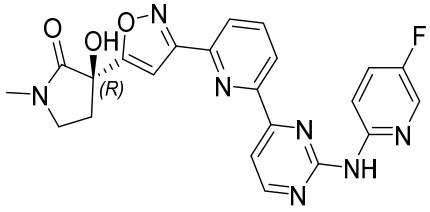
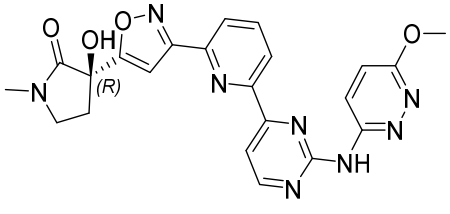
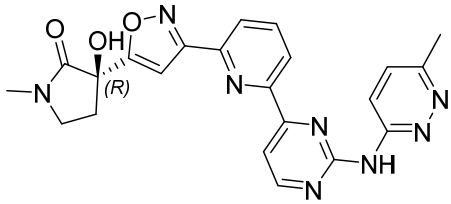
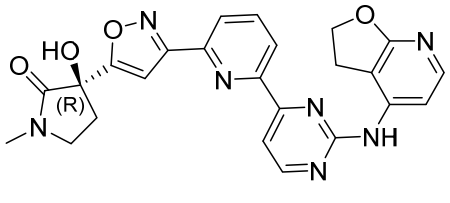
	
	

Tabla 2K

HO
OH
(R)
N
O
HN
NH
F

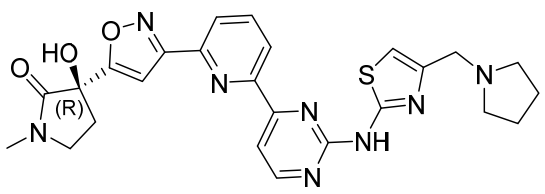
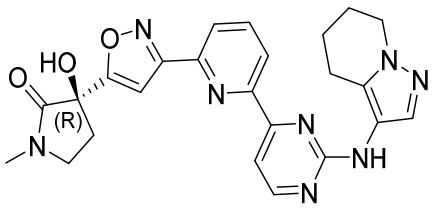
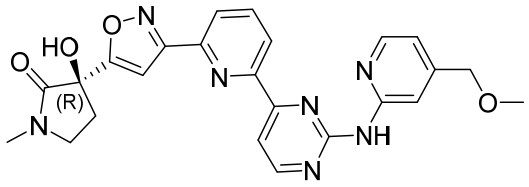
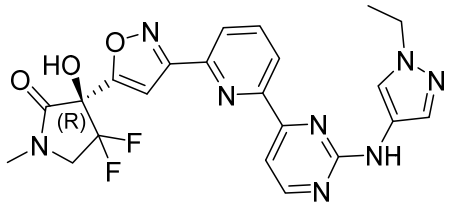
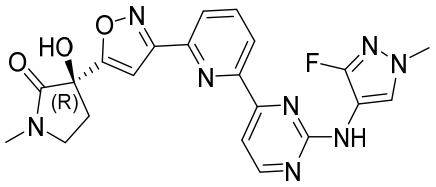
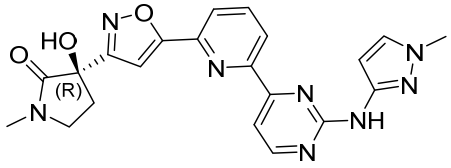
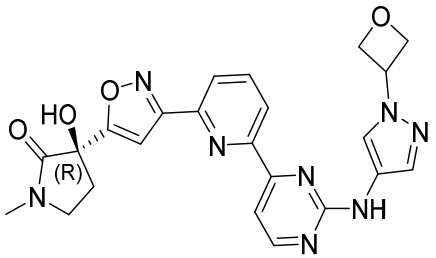
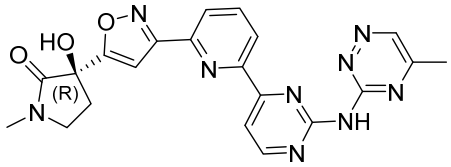
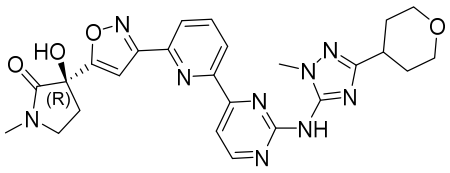
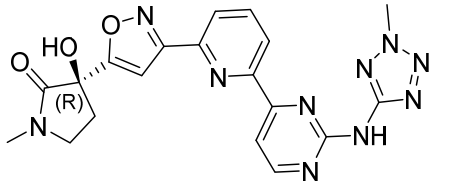
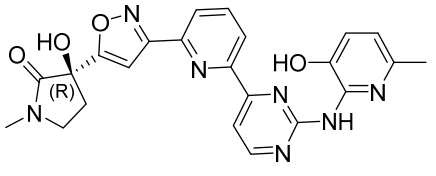
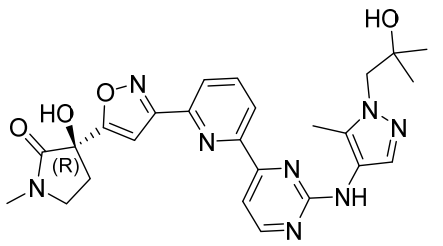
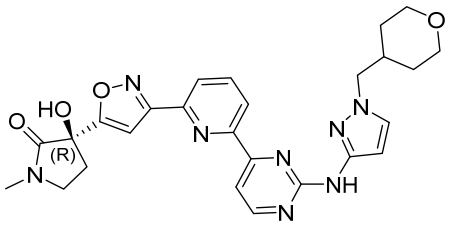
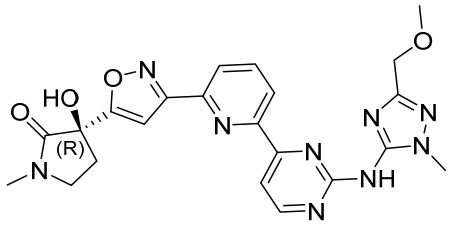
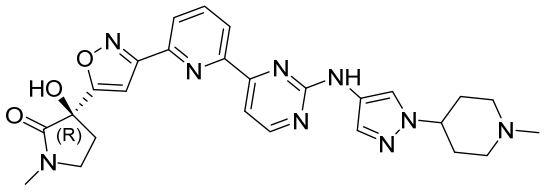
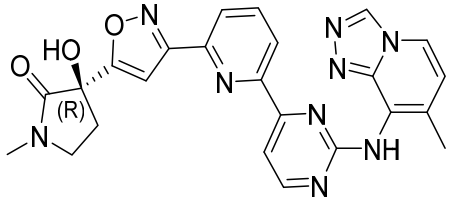
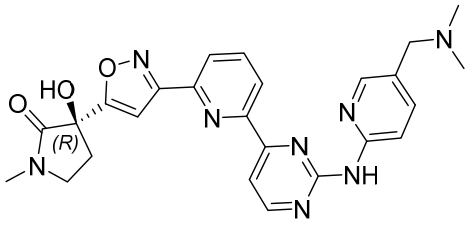
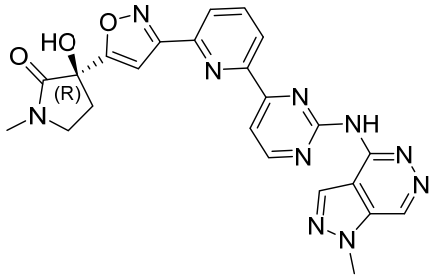
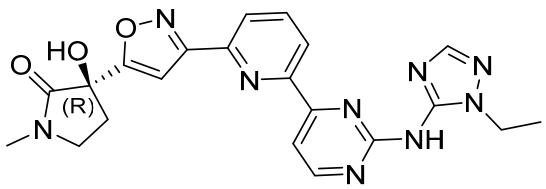
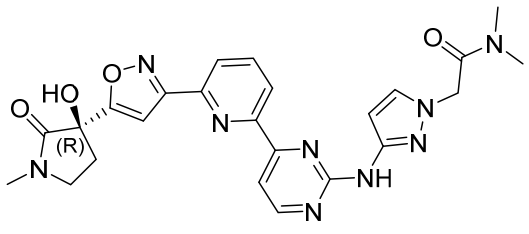
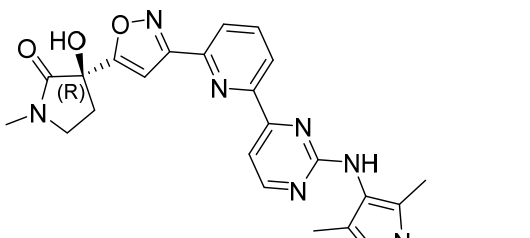
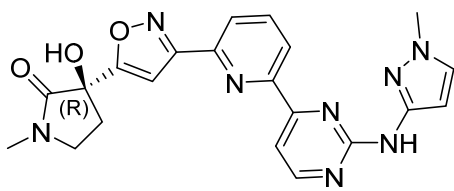
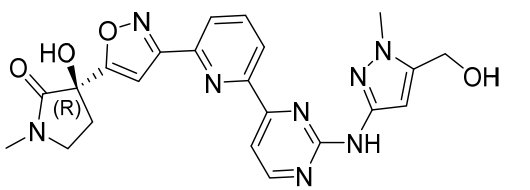
	
	

Tabla 2L

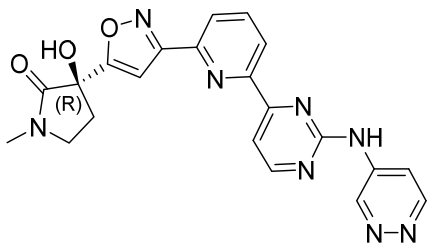
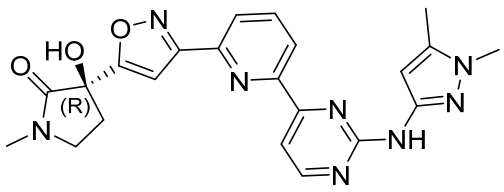
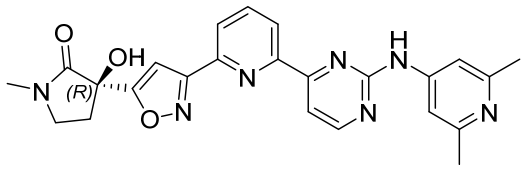
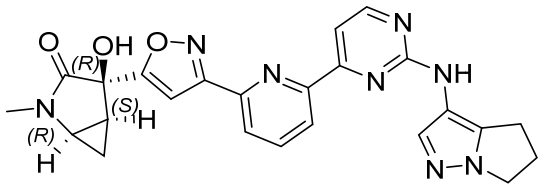
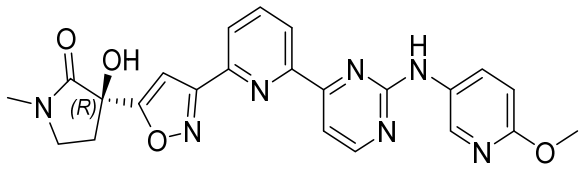
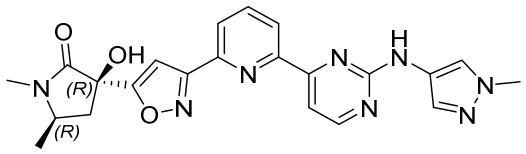
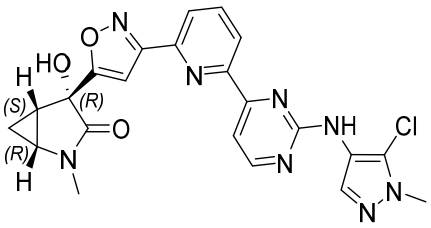
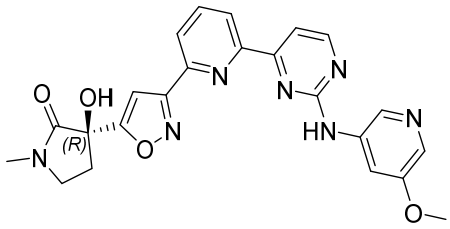
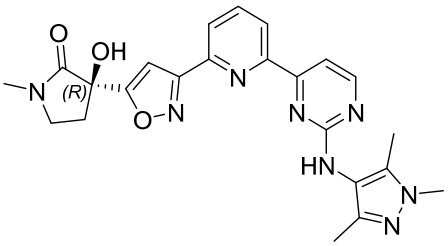
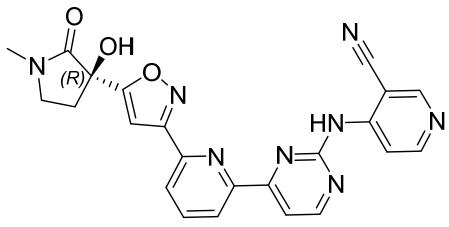
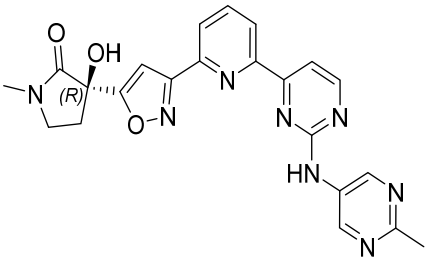
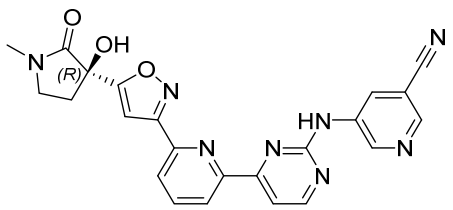
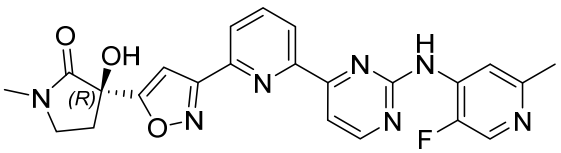
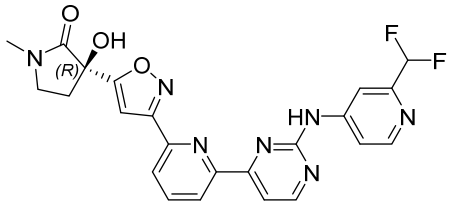
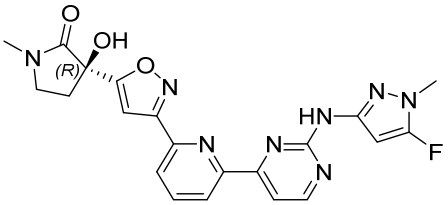
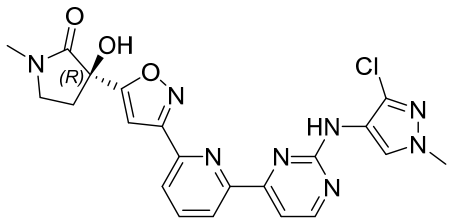
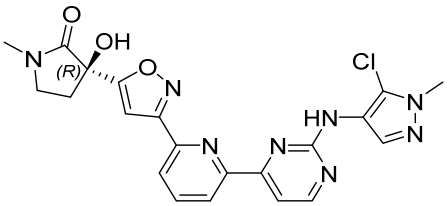
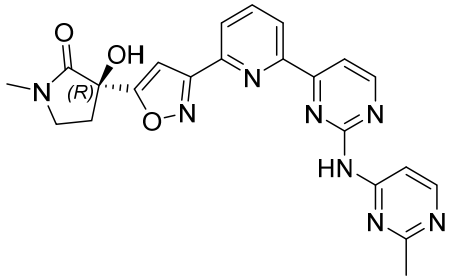
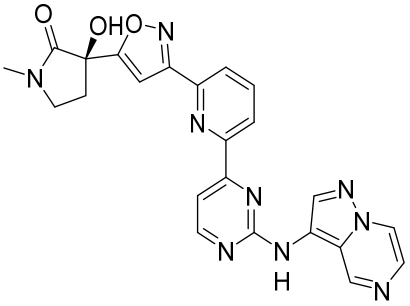
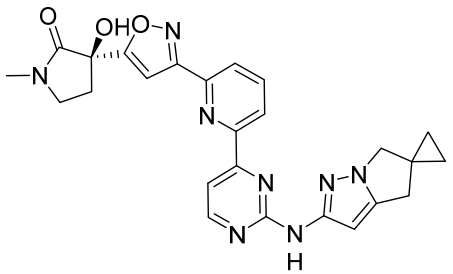
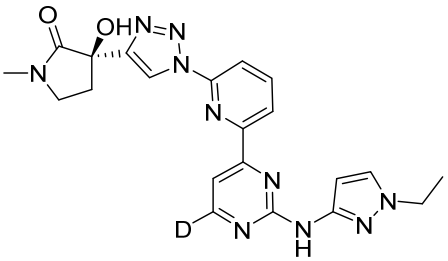
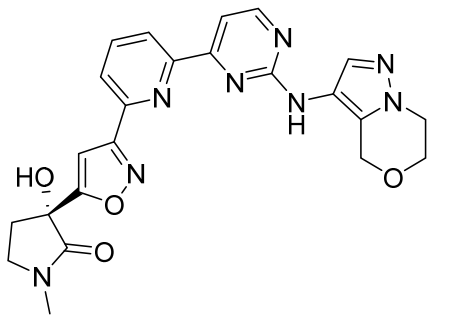
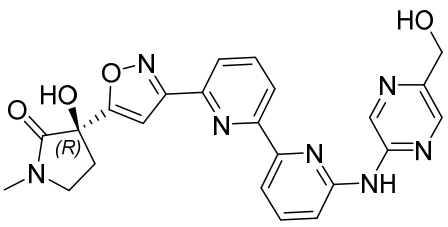
	
	
	

Tabla 2M

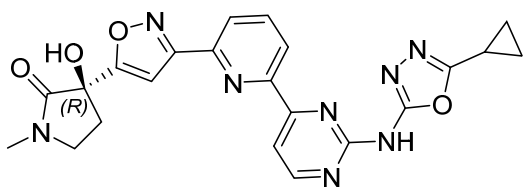
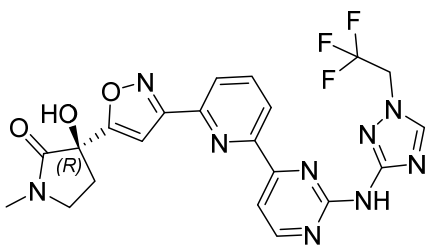
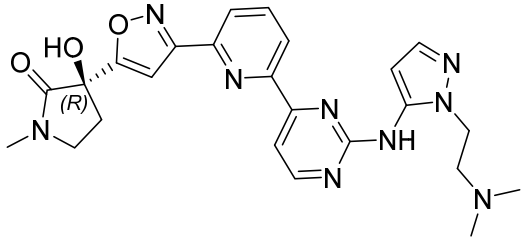
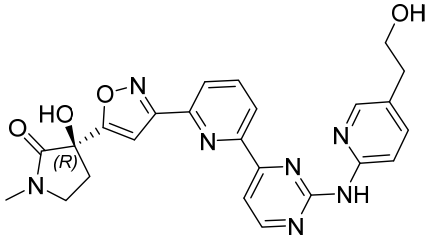
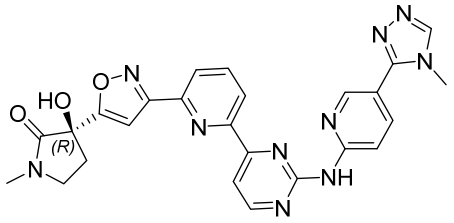
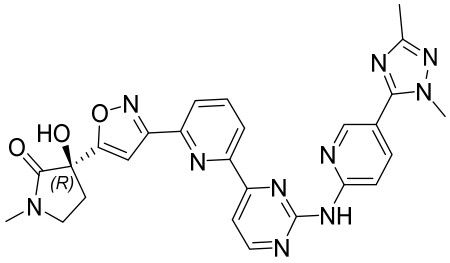
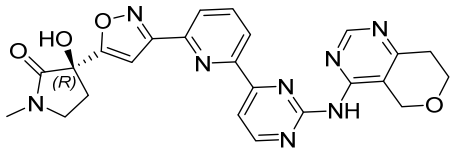
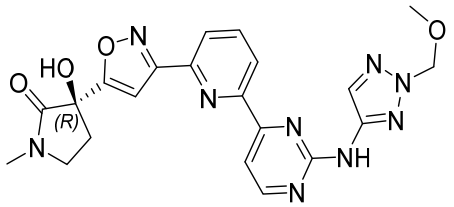
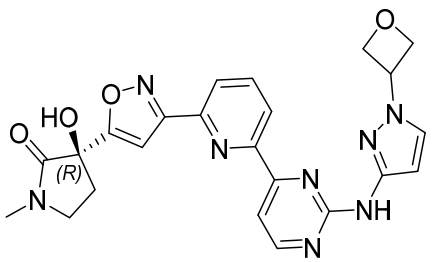
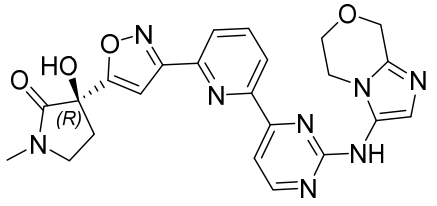
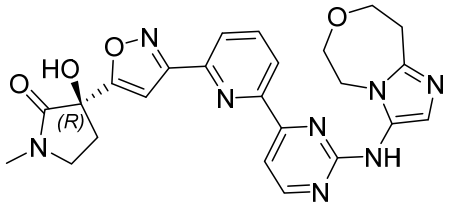
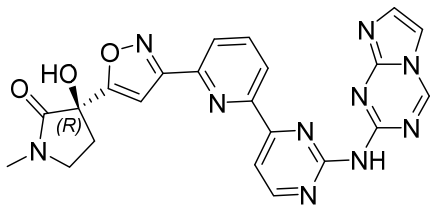
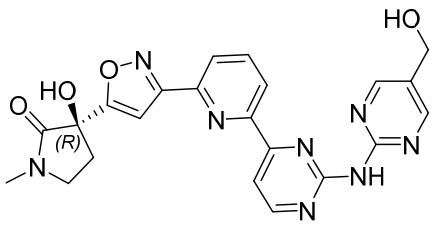
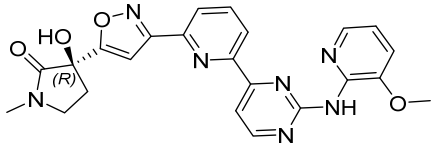
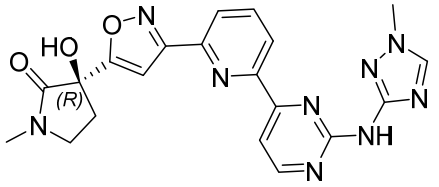
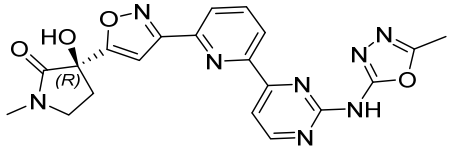
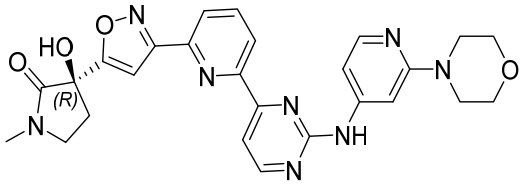
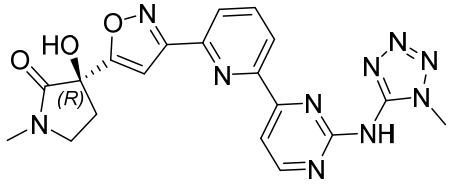
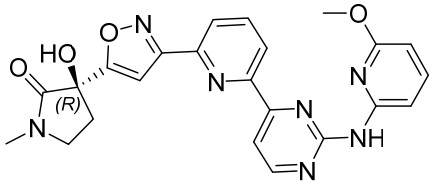
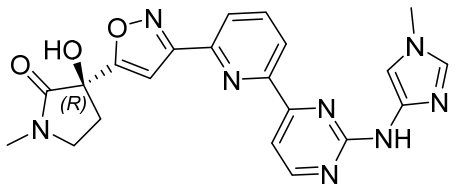
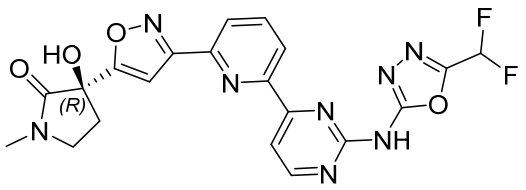
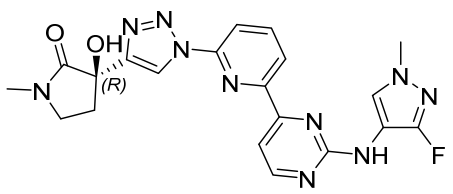
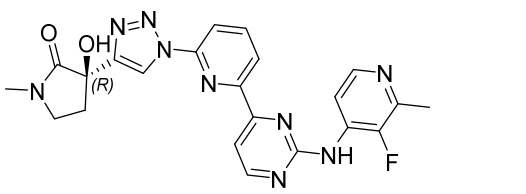
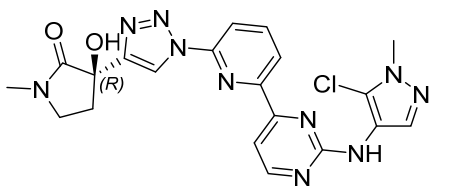
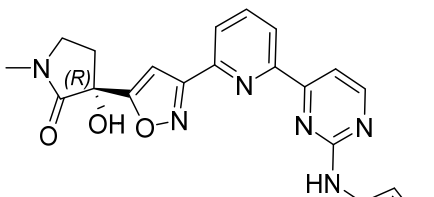
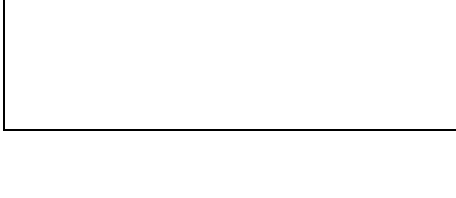
	
	
	
	

Tabla 2N

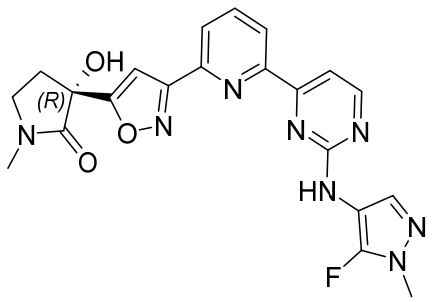
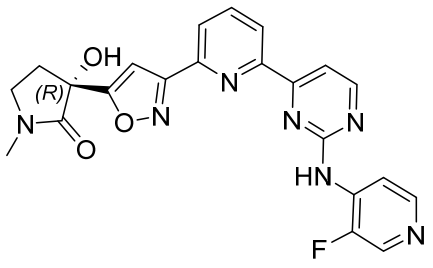
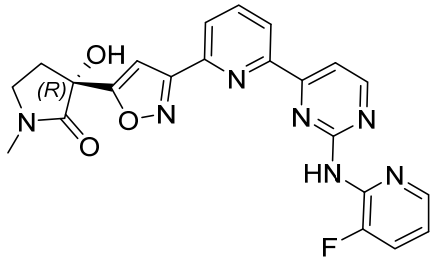
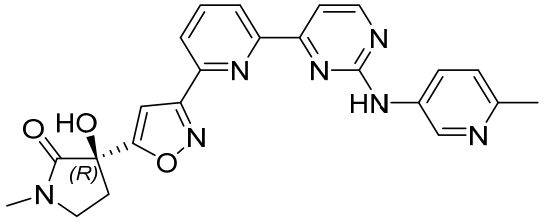
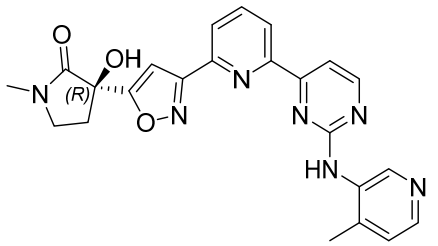
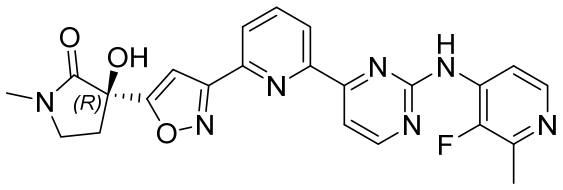
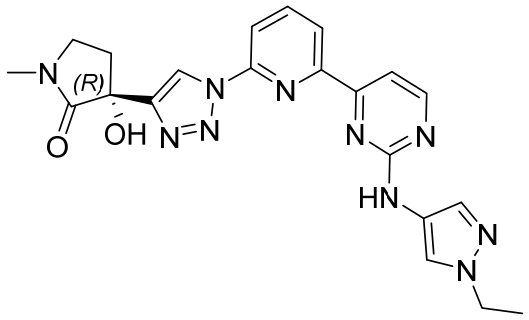
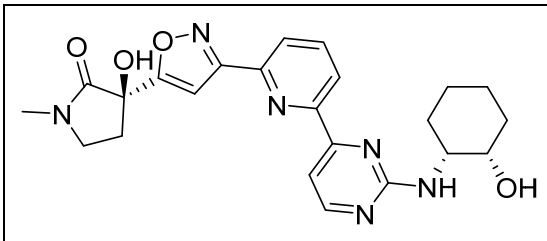
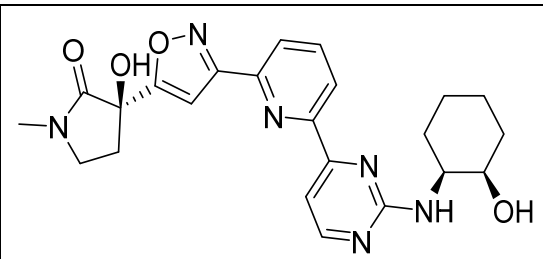
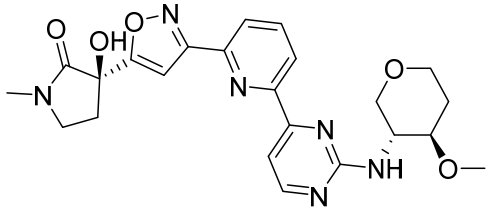
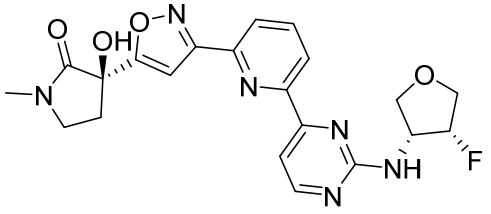
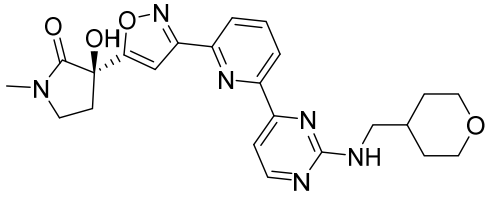
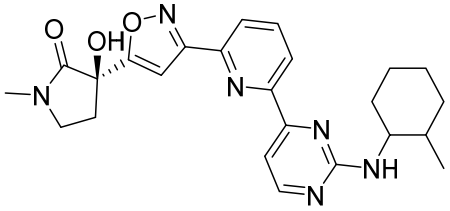
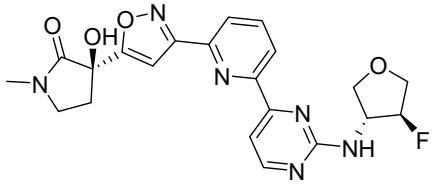
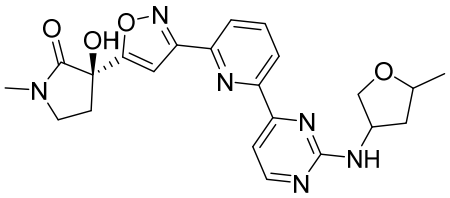
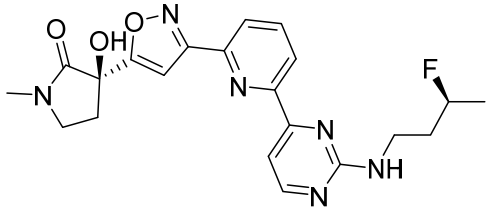
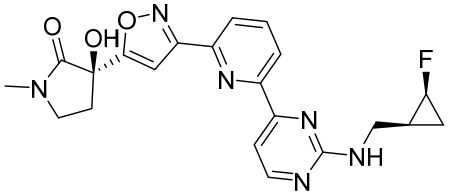
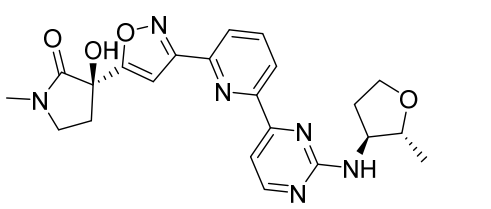
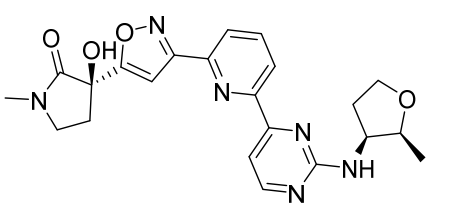
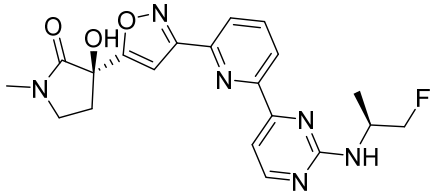
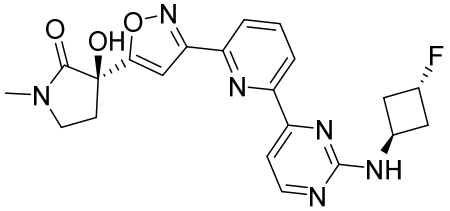
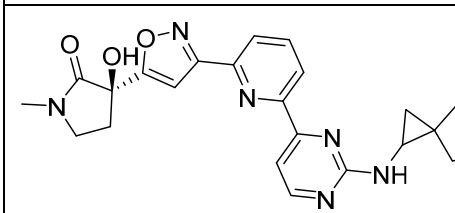
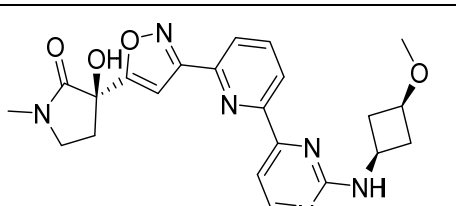
	
	
	
	

Tabla 2O

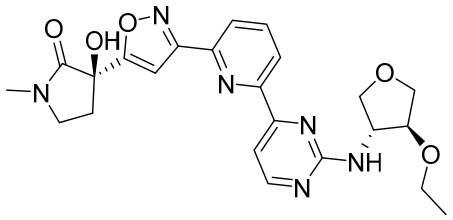
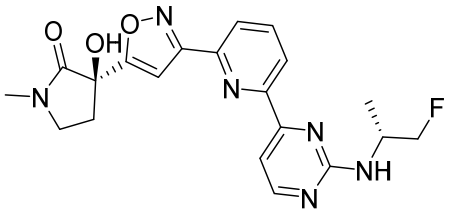
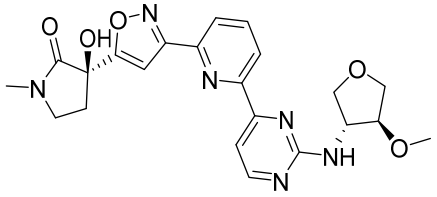
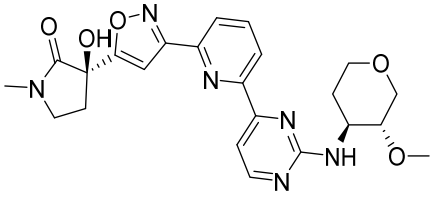
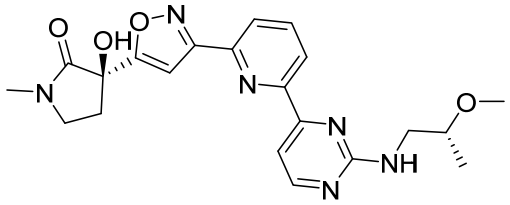
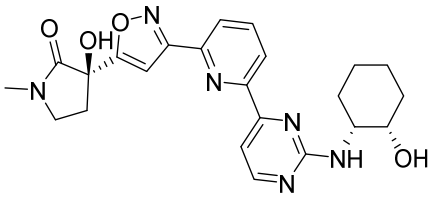
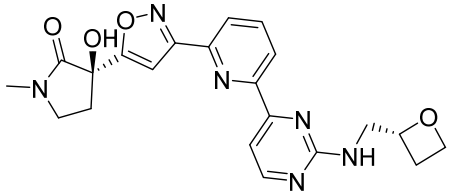
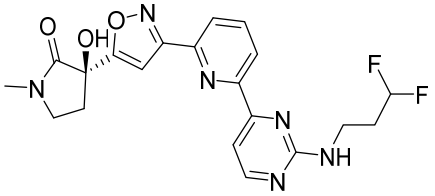
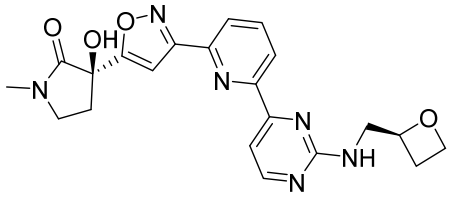
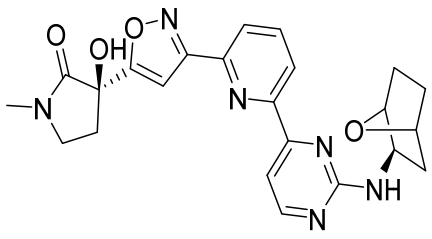
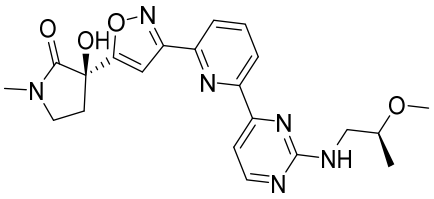
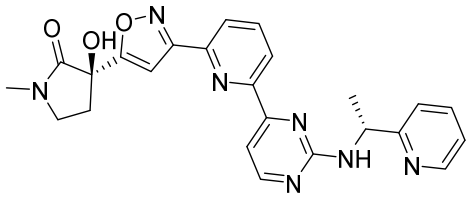
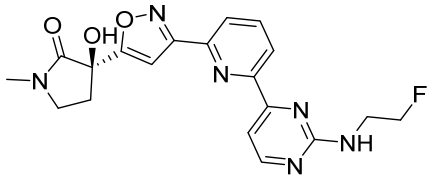
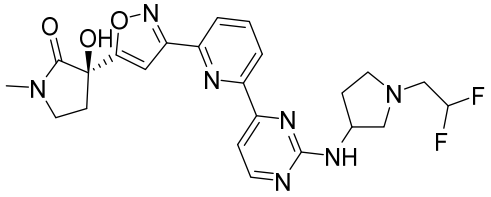
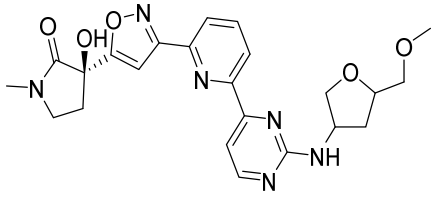
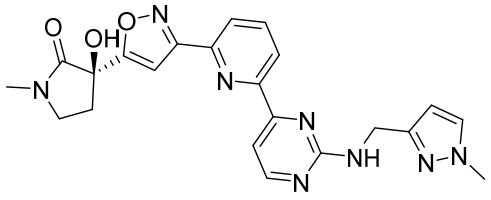
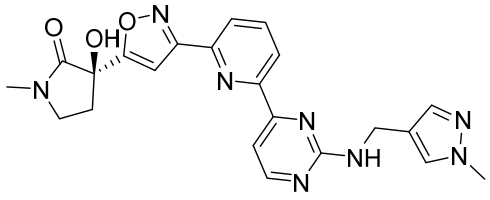
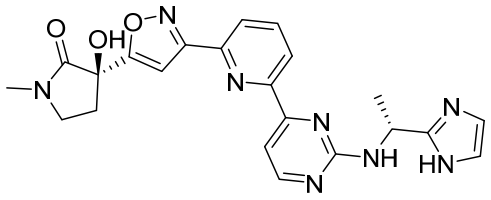
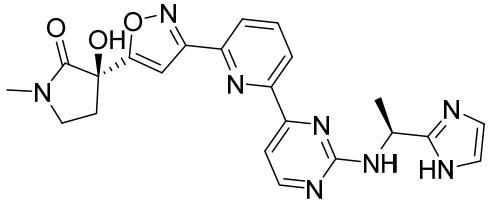
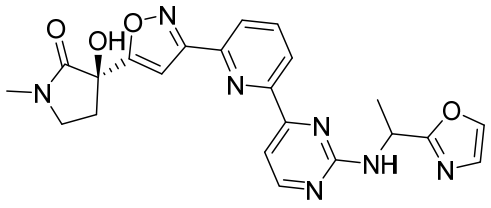
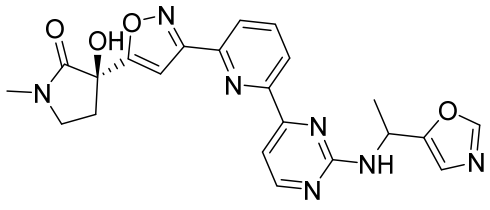
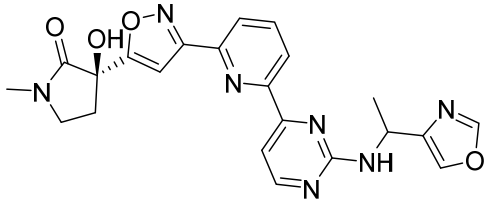
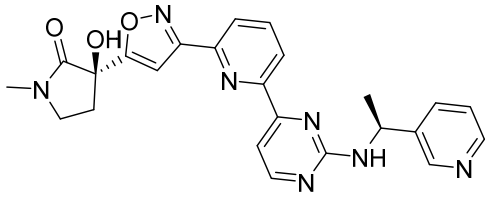
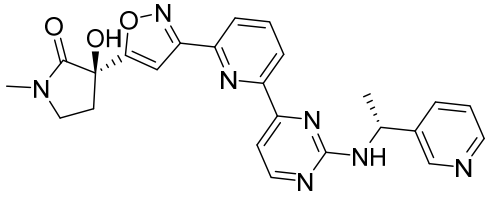
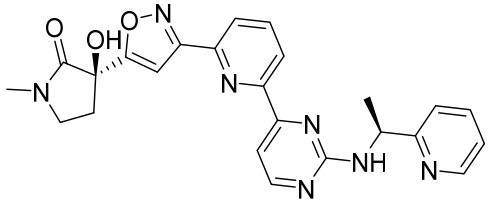
	
	
	
	
	

Tabla 2P

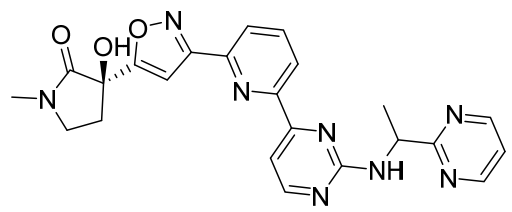
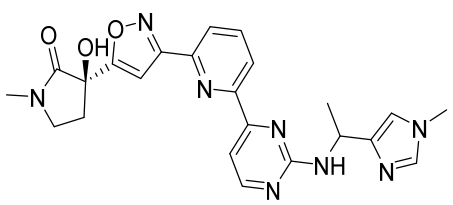
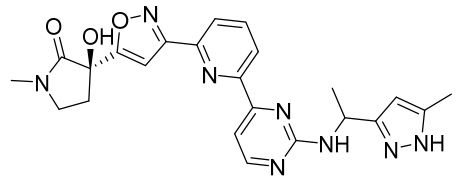
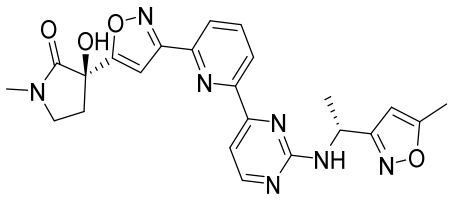
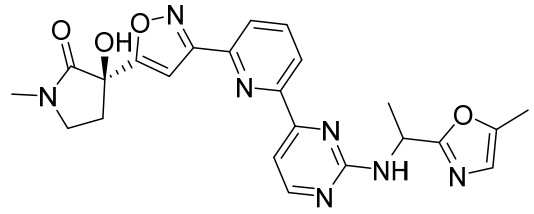
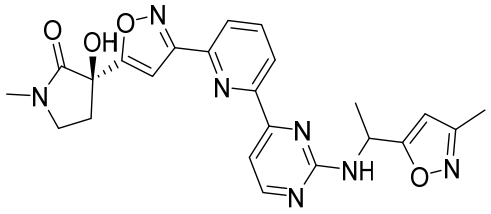
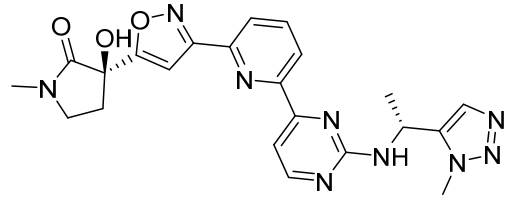
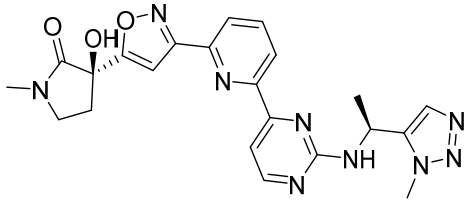
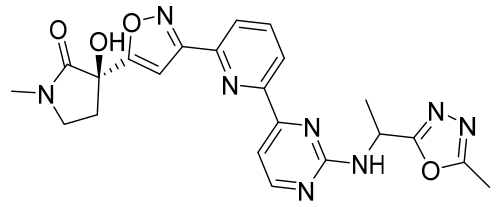
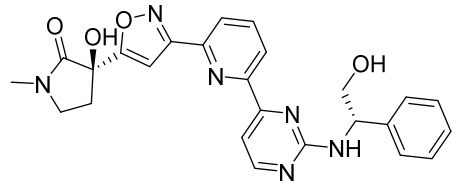
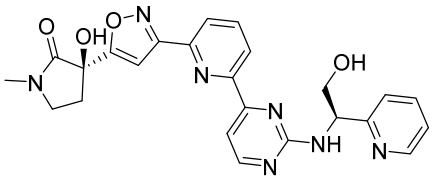
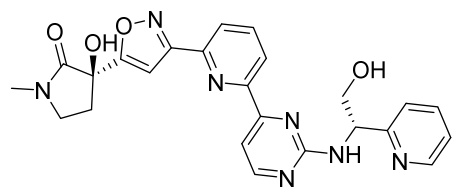
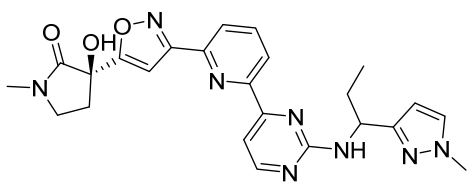
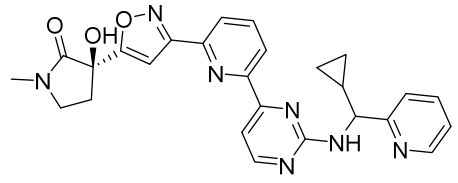
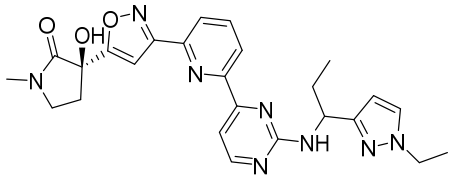
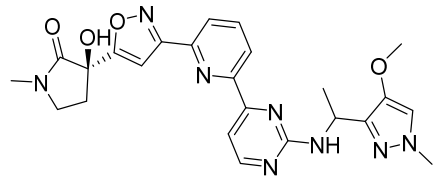
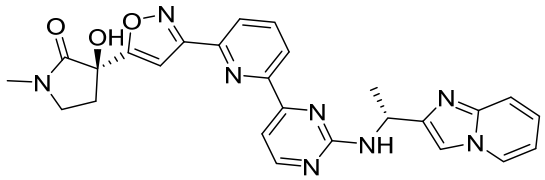
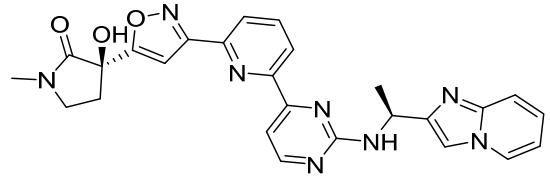
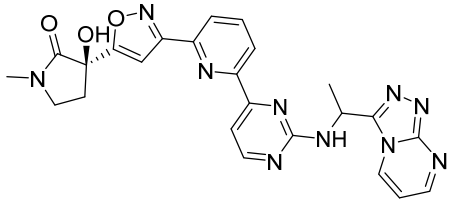
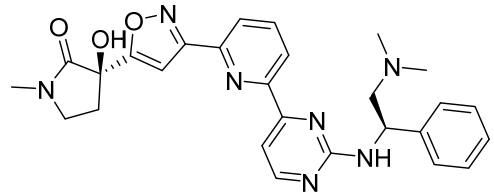
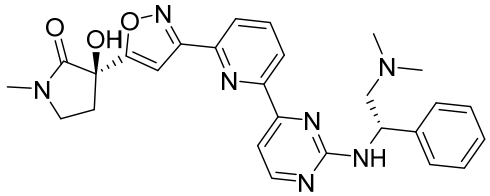
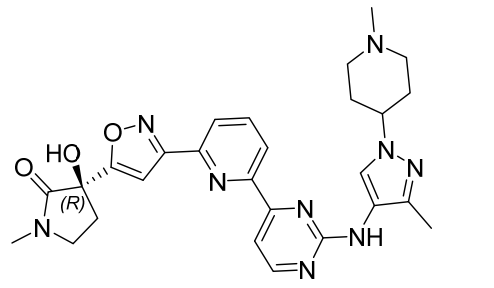
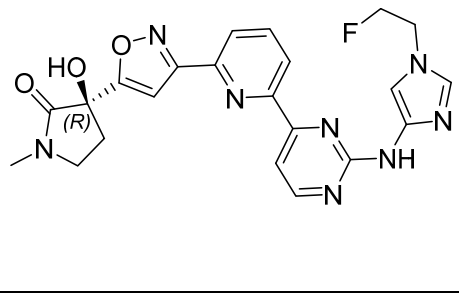
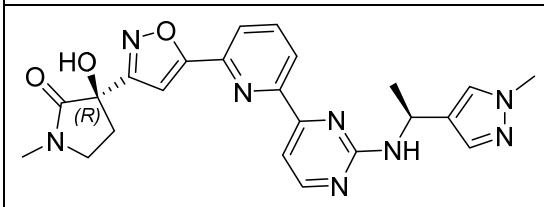
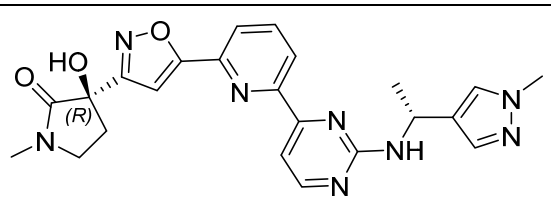
	
	
	
	
	

Tabla 2Q

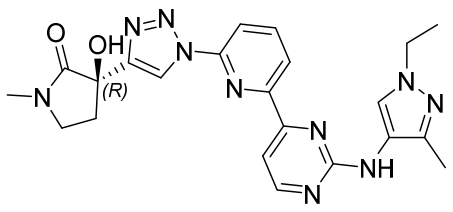
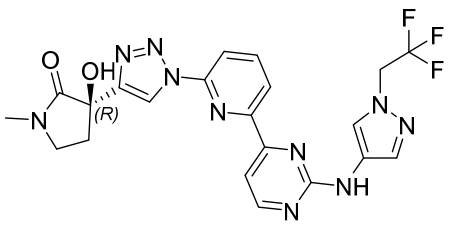
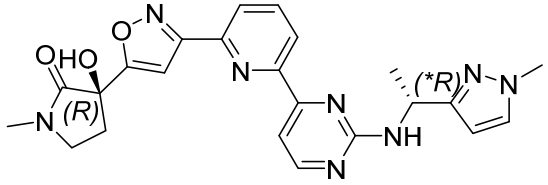
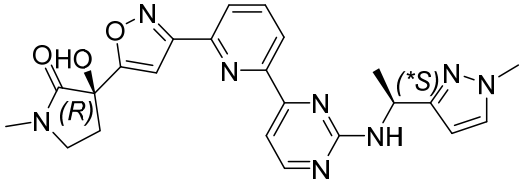
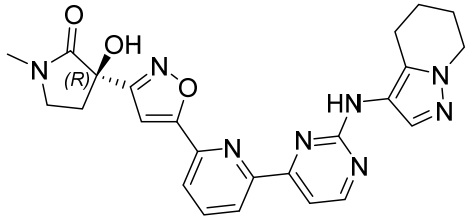
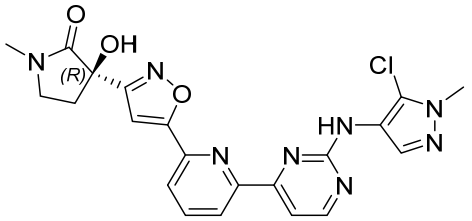
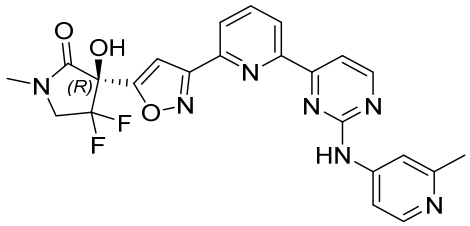
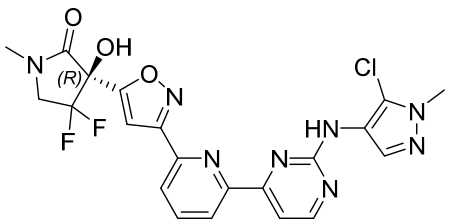
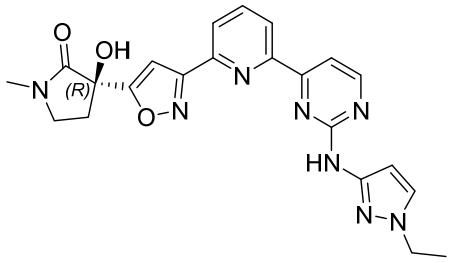
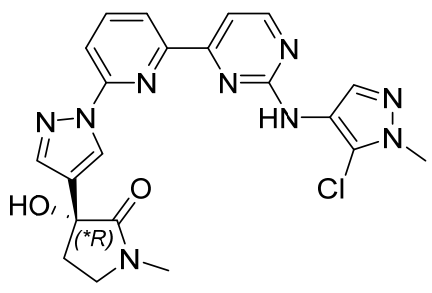
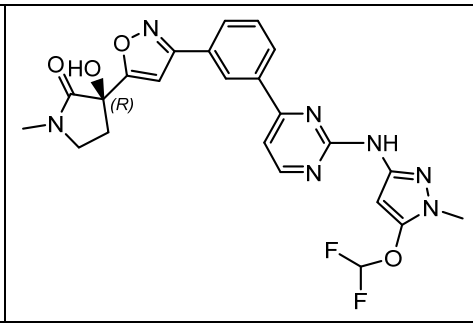
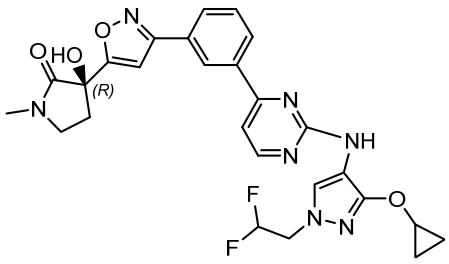
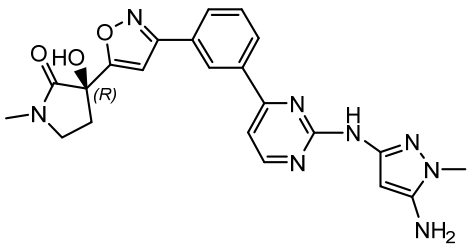
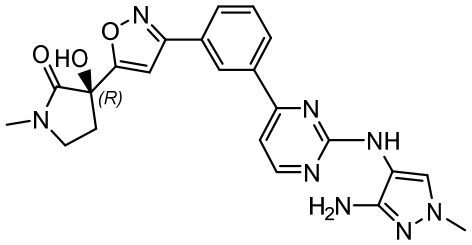
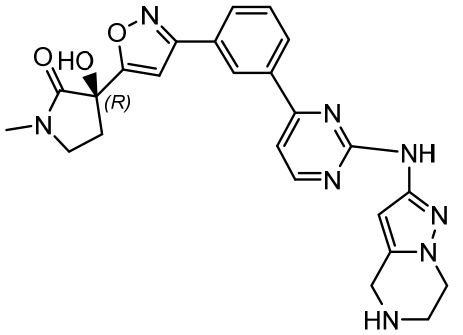
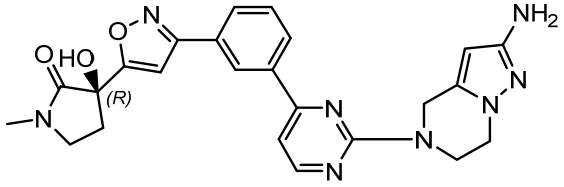
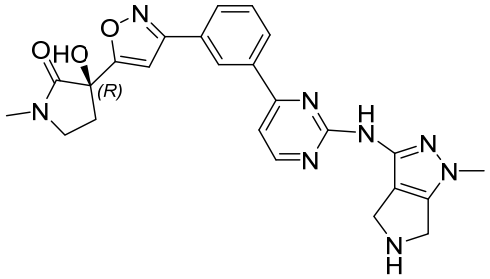
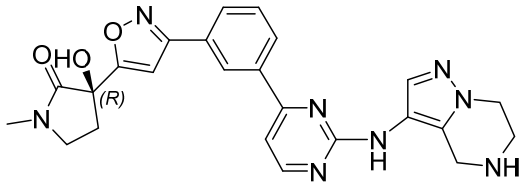
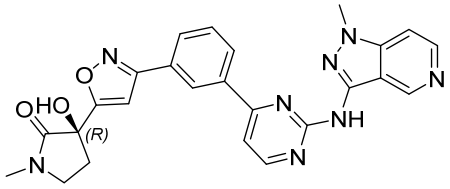
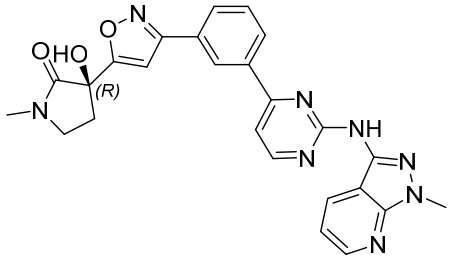
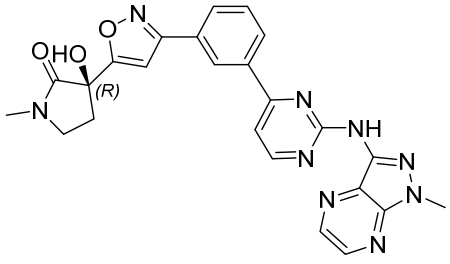
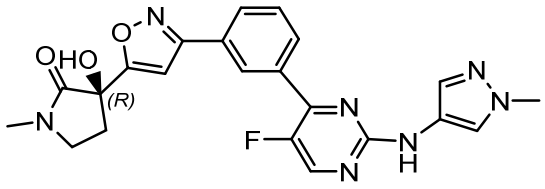
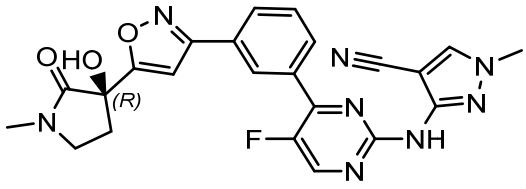
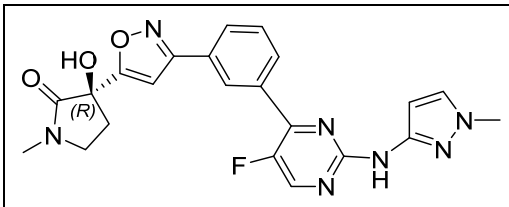
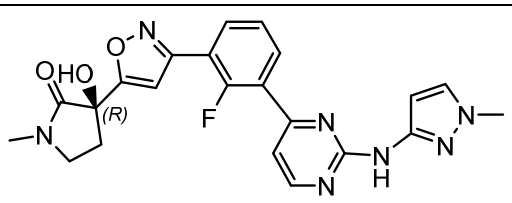
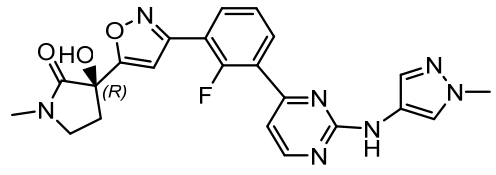
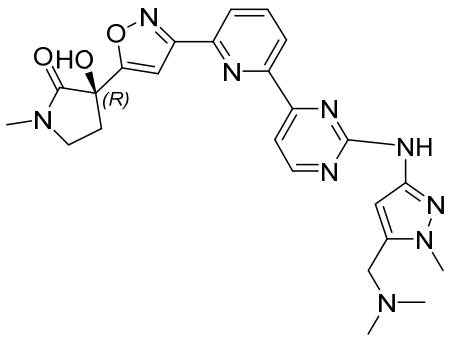
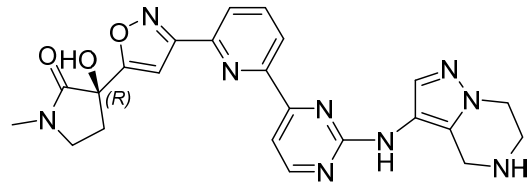
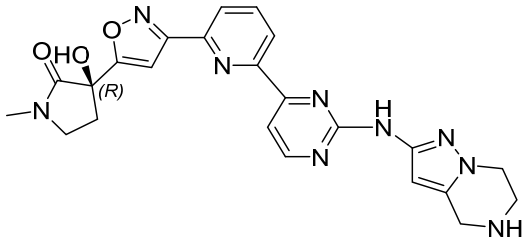
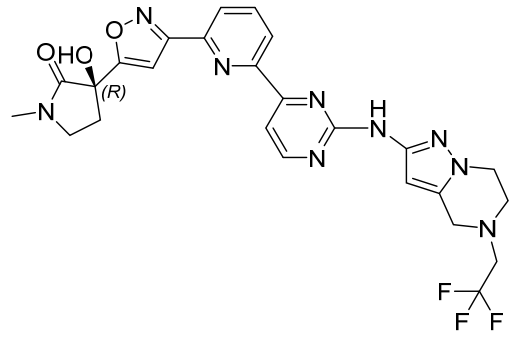
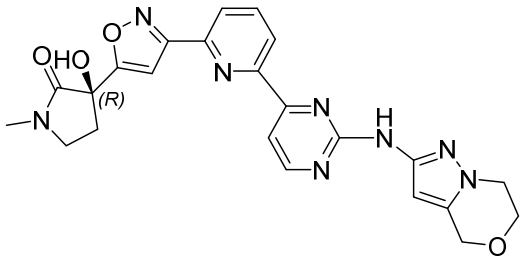
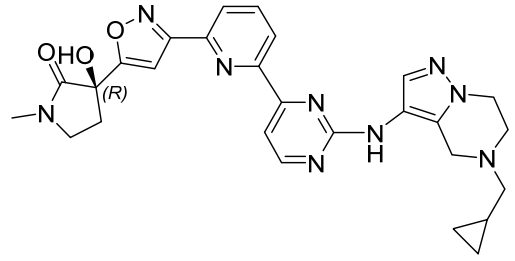
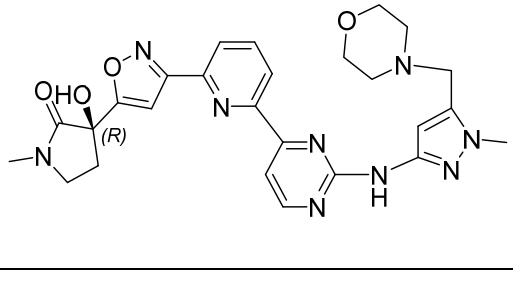
	
	
	
	
	

Tabla 2R

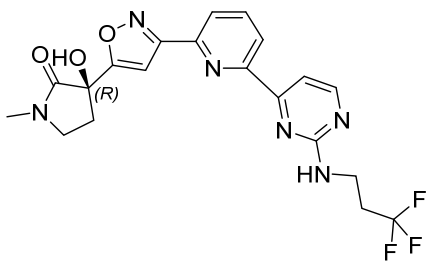
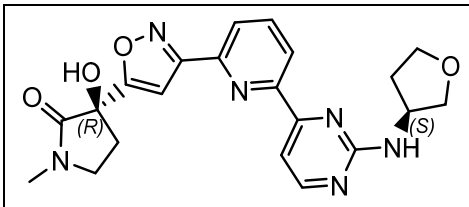
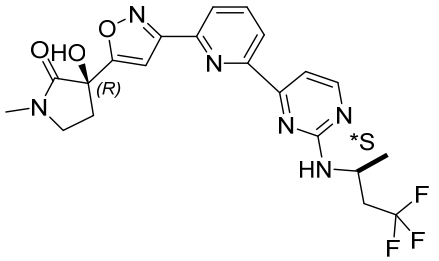
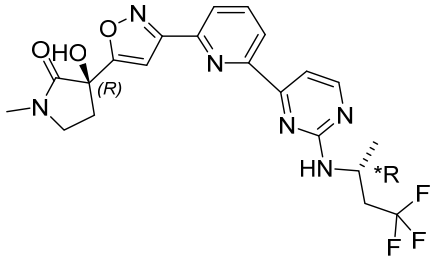
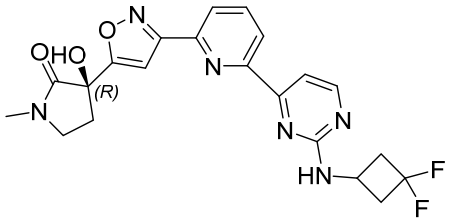
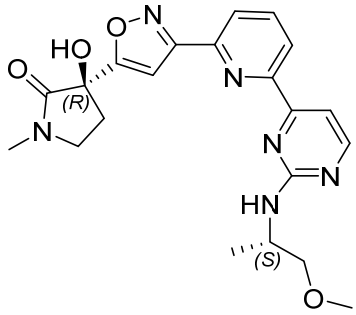
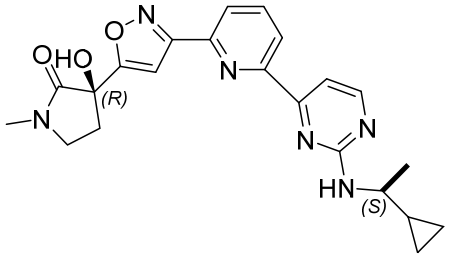
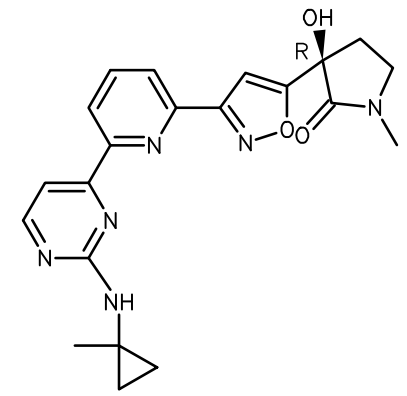
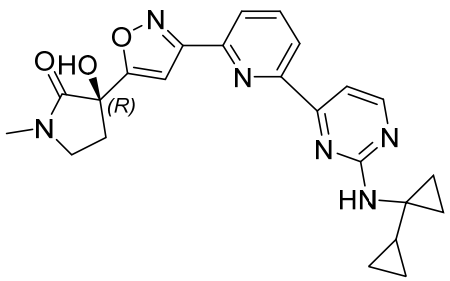
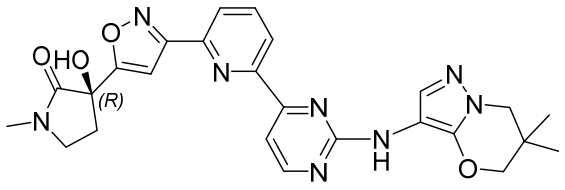
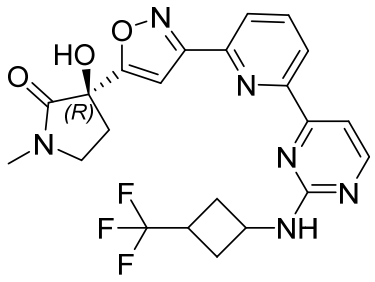
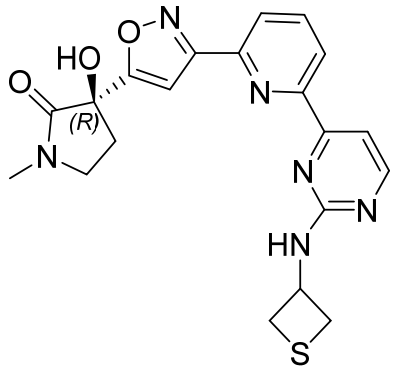
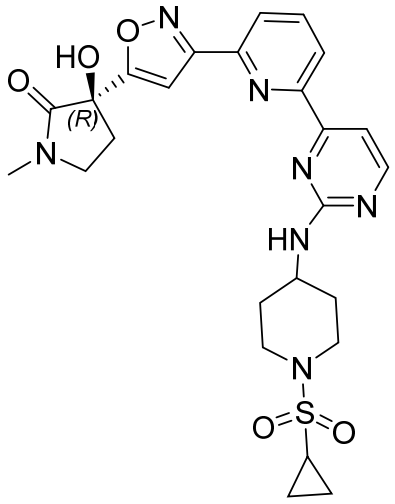
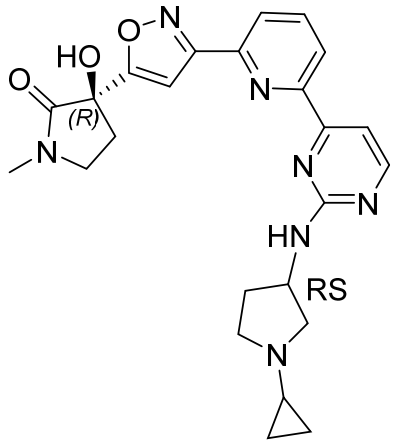
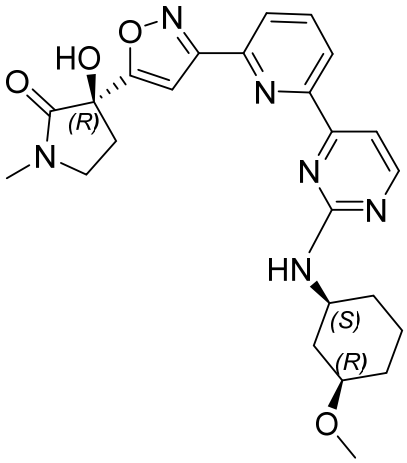
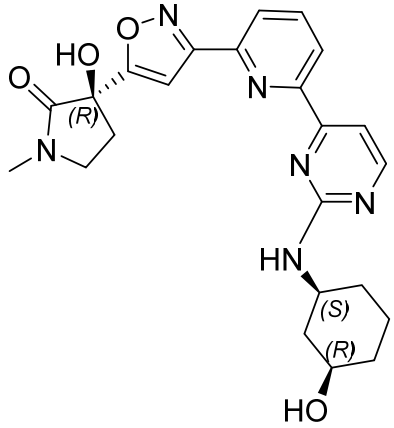
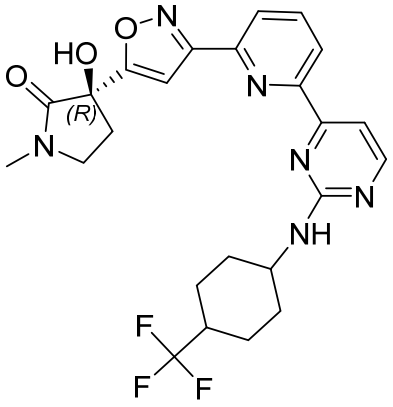
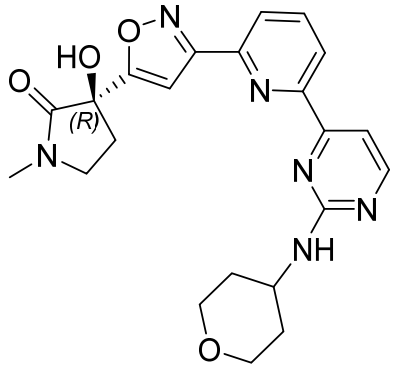
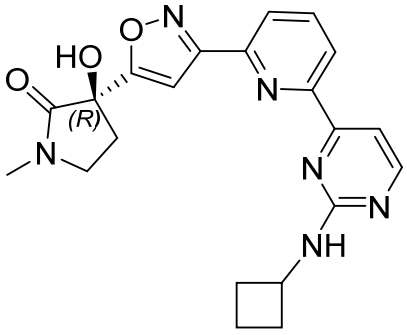
	

Tabla 2S

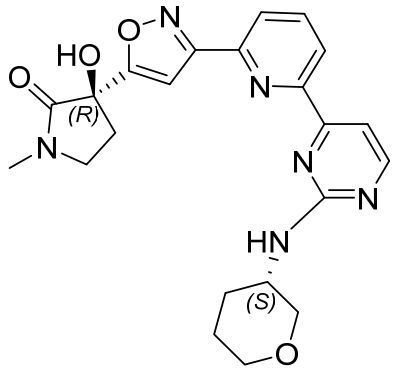
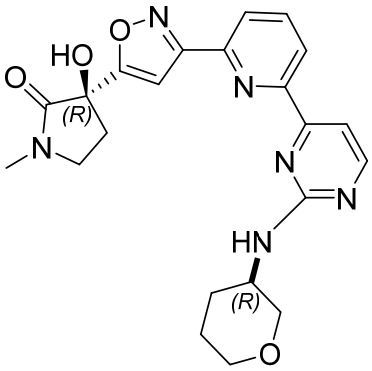
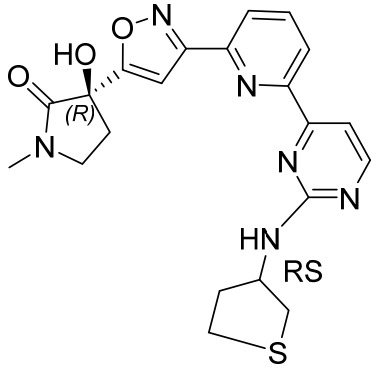
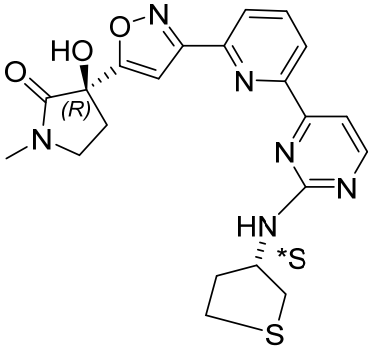
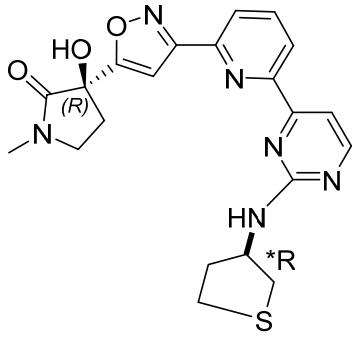
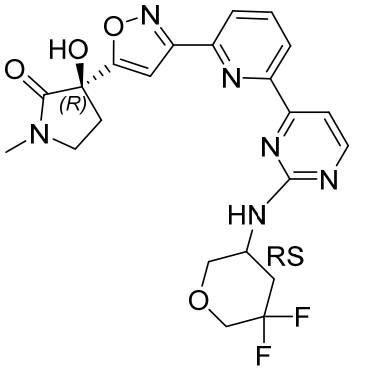
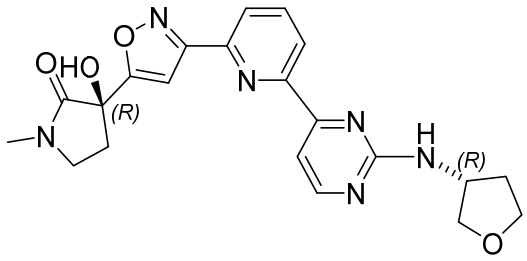
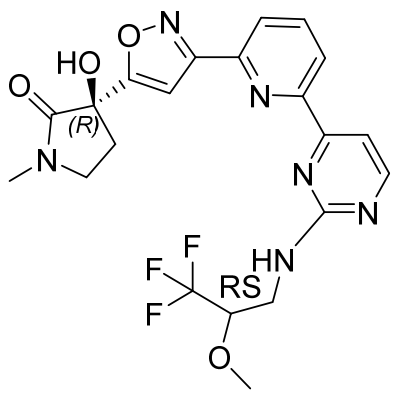
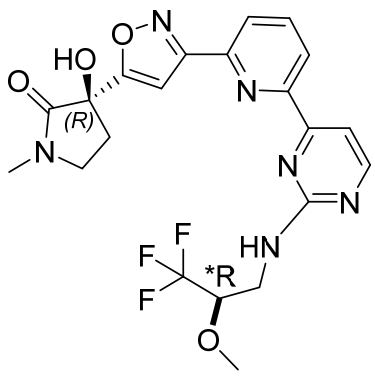
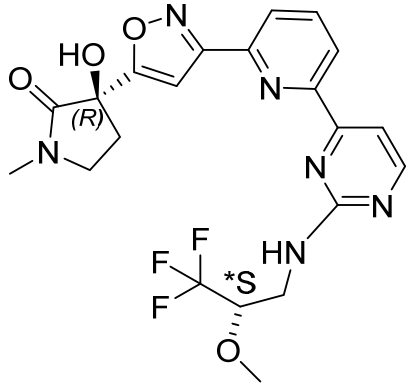
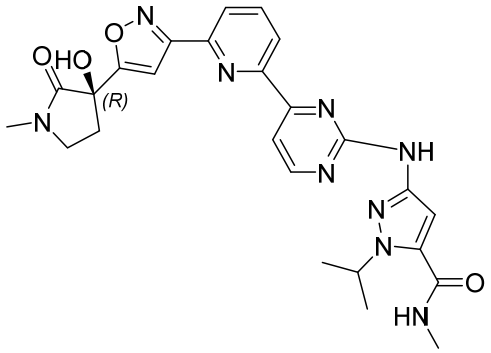
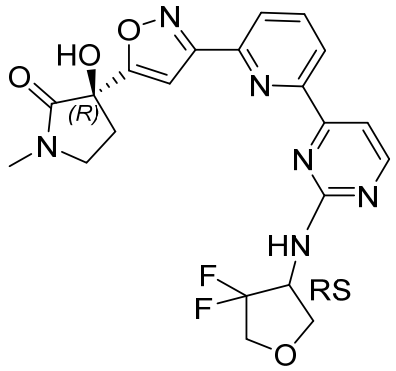
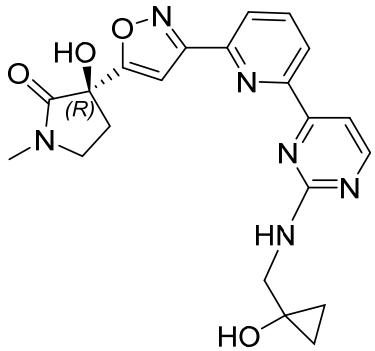
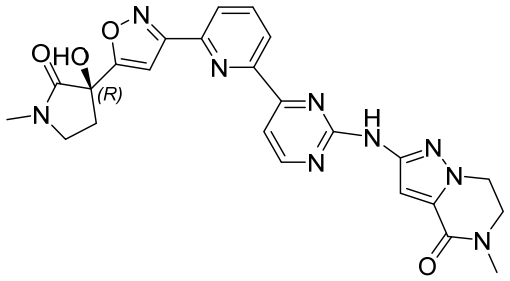
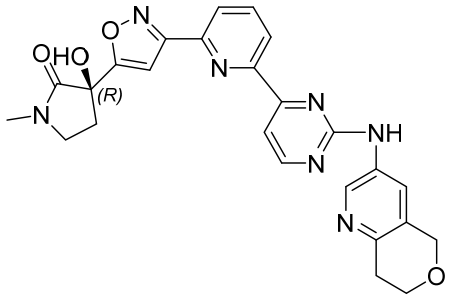
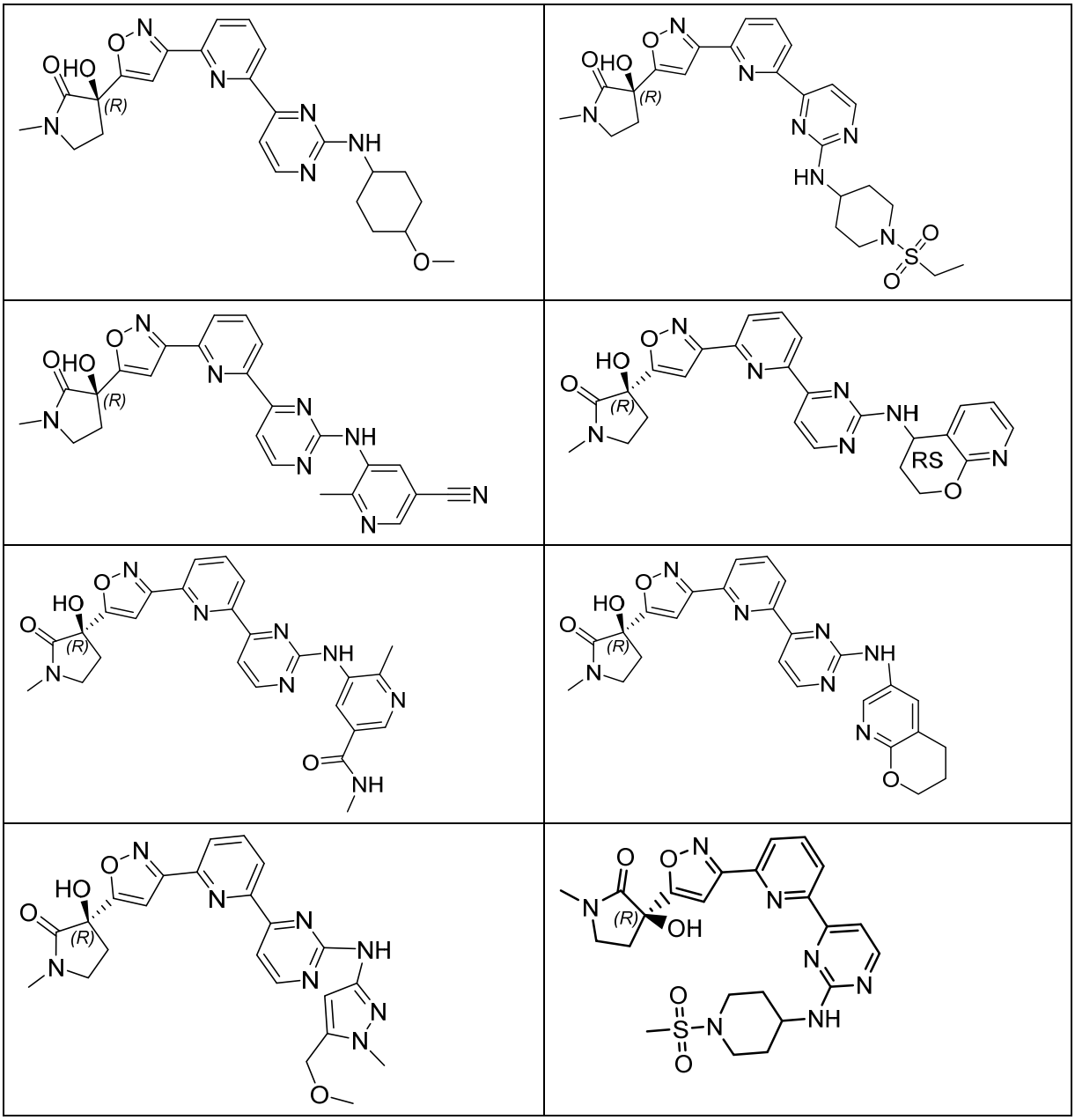
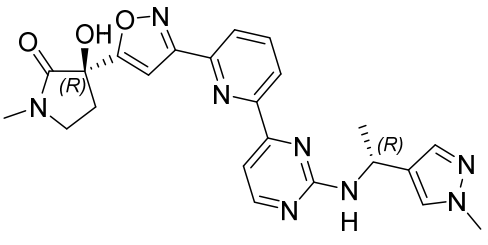
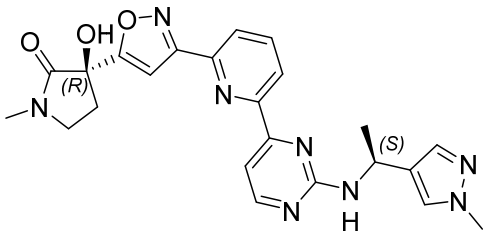
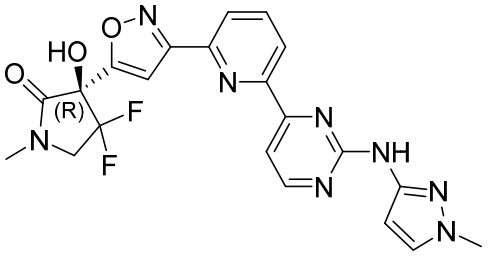
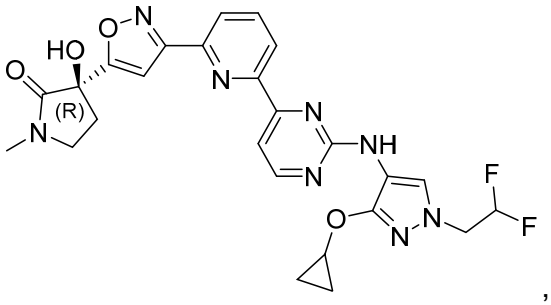
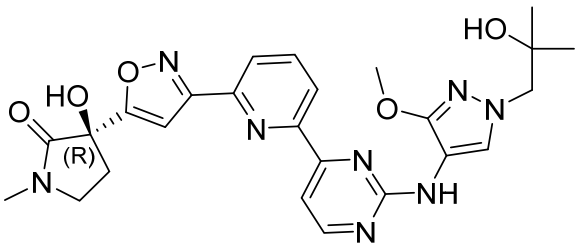
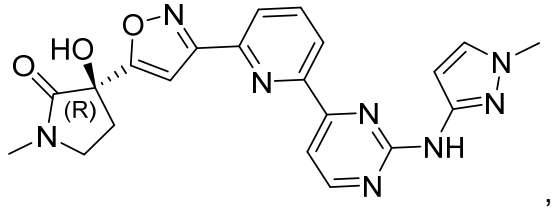
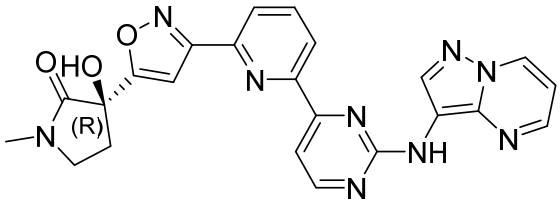
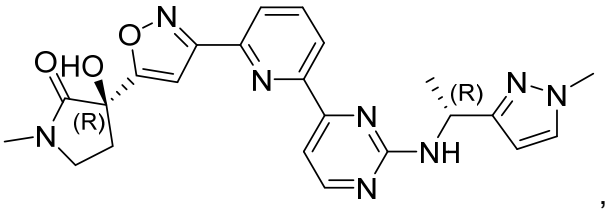
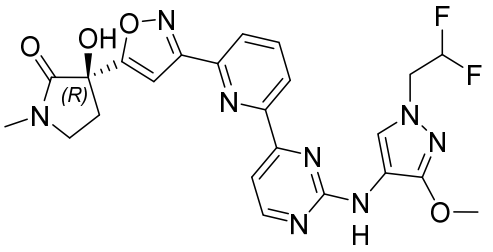
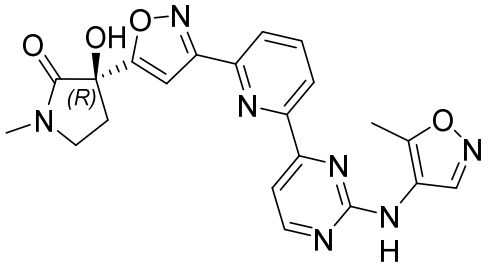
	
	
	
	

Tabla 2T

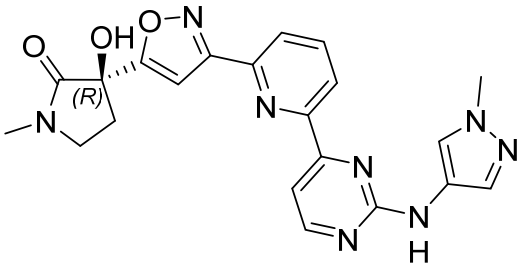
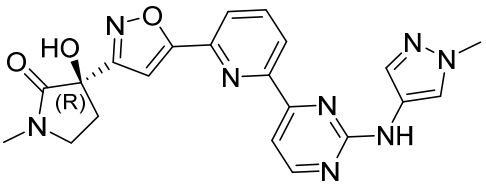


En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o a una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado del grupo que consiste en:

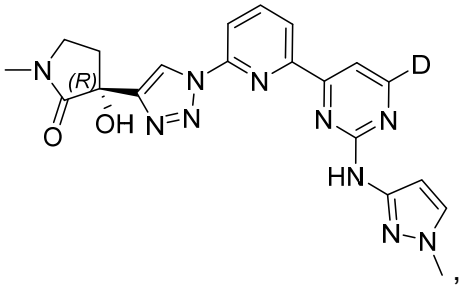
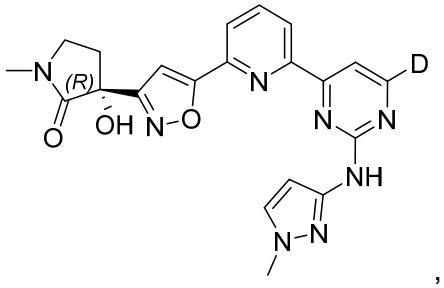

,


,

,

,

,

,

,

,

,

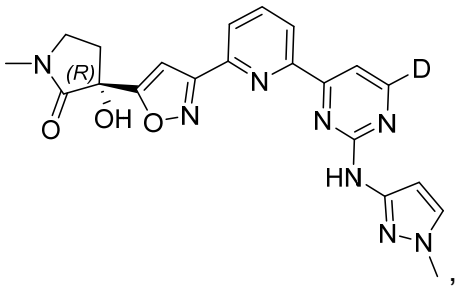
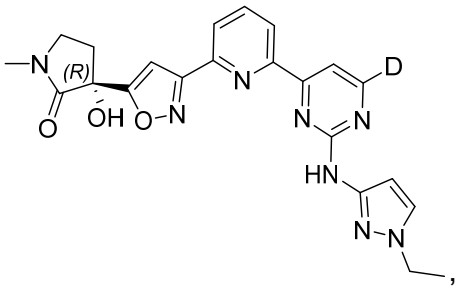
5
,

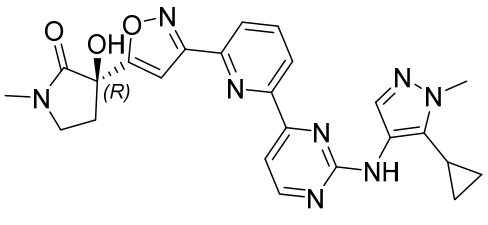
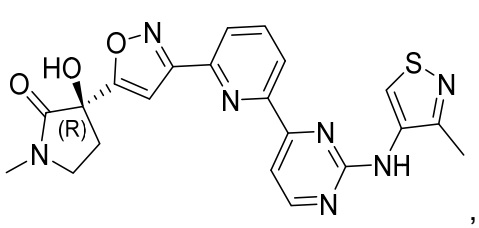
,

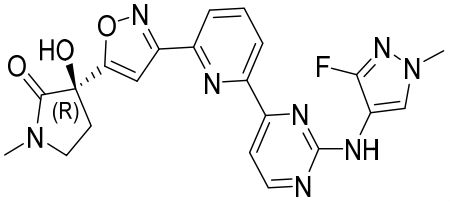
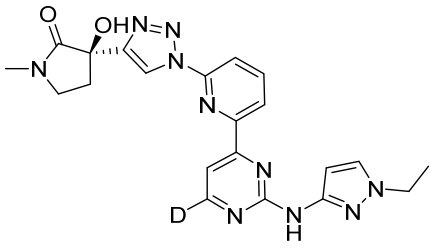

, y 
.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o a una sal farmacéuticamente aceptable de este, seleccionado del grupo que consiste en:

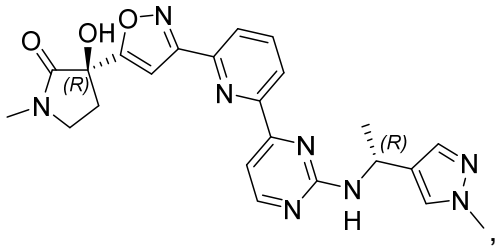

, 
,


, 
,


, 
,

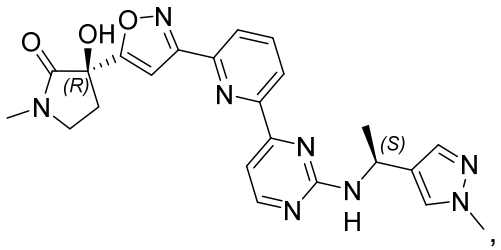



En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



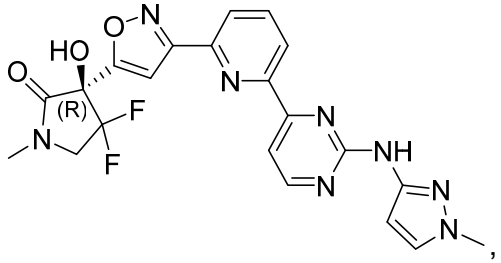
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



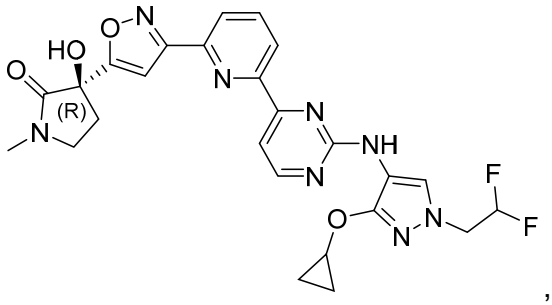
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



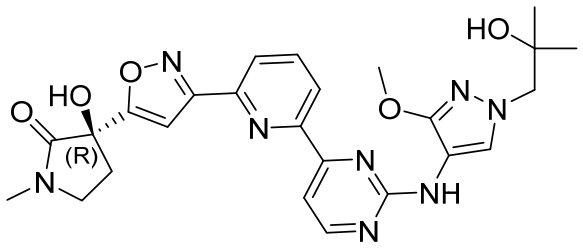
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

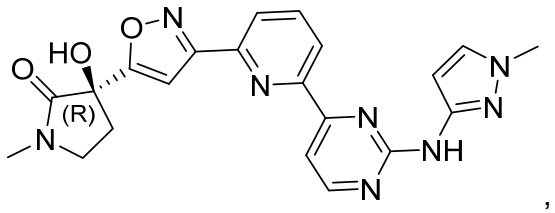
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

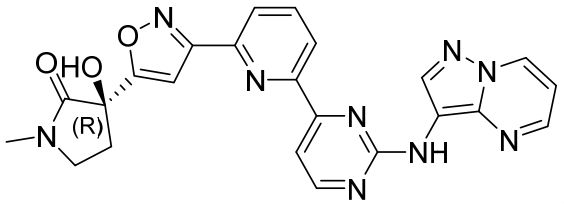
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

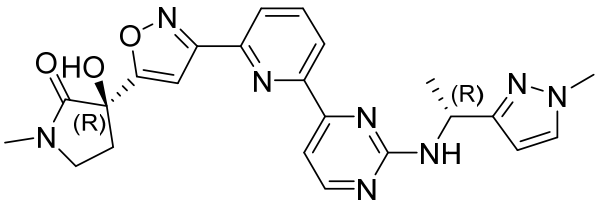
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

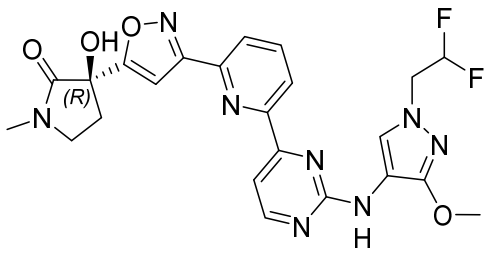
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

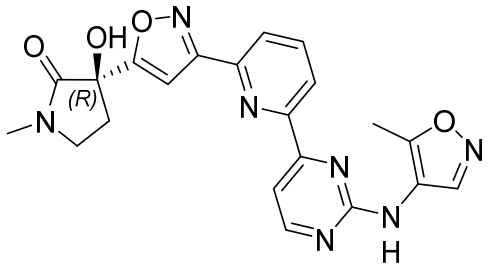
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

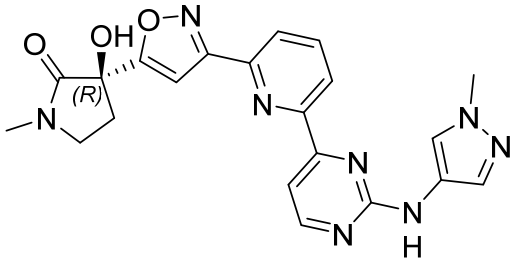
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

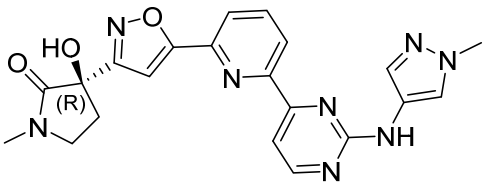
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

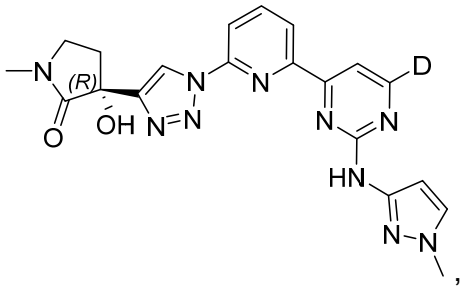
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

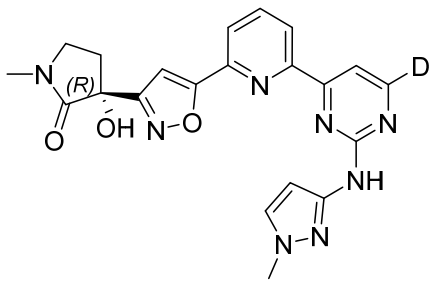
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

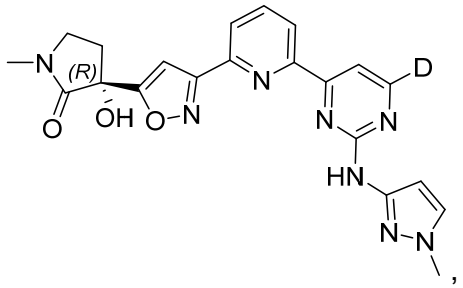
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

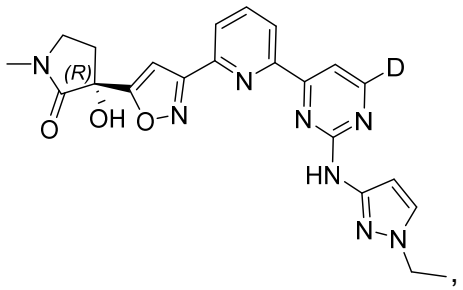
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



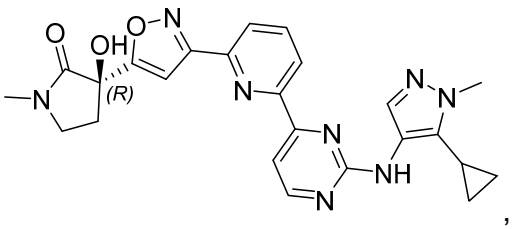
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



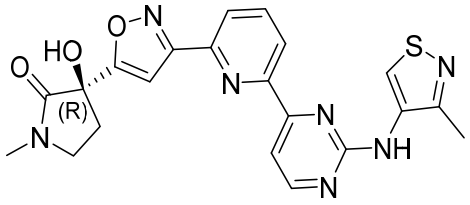
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

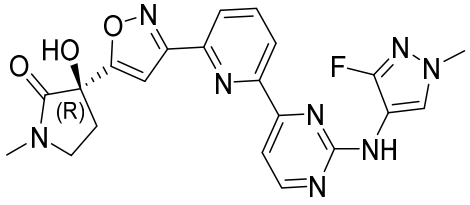
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

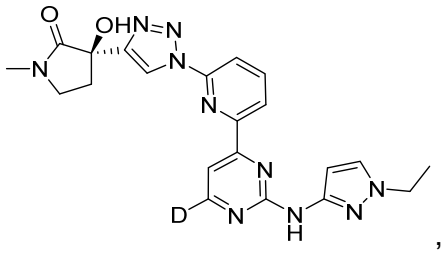
En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I' o la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Uso terapéutico

La presente descripción también se dirige hacia un método para tratar una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de NIK, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la descripción.

La presente descripción también se dirige hacia un método para prevenir una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de NIK, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la descripción. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción puede usarse en combinación con otro agente terapéutico.

La presente descripción también se dirige hacia un método para mejorar o mejorar un síntoma de una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por la actividad de NIK, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en trastornos inflamatorios y trastornos autoinmunitarios.

En algunas modalidades, la enfermedad, trastorno o condición médica se selecciona del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjogren y nefritis lúpica.

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, cánceres, trastornos metabólicos y osteoporosis.

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o afección médica es una enfermedad asociada a autoanticuerpos. En algunas modalidades, las enfermedades asociadas a autoanticuerpos se seleccionan del grupo que consiste en vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (“ANCA”), esclerodermia, enfermedad de Sjogren, miositis, enfermedades asociadas a IgG4, penfigoide bulloso y trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (“NMOSD”).

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o afección médica es una indicación de dermatitis mediada por el sistema inmunitario. En algunas modalidades, la indicación de dermatitis mediada inmunitaria se selecciona del grupo que consiste en dermatitis atópica e hidradenitis supperativa.

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o afección médica es una inflamación hepática o una lesión hepática. En algunas modalidades, la inflamación hepática o una lesión hepática se selecciona del grupo que consiste en esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (“NASH”) y cirrosis biliar primaria.

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o afección médica es cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemias, linfomas, cáncer de páncreas, cáncer de mama y melanoma.

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o afección médica es un trastorno metabólico. En algunas modalidades, el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en obesidad y diabetes. En algunas modalidades, la diabetes es un diabetes tipo 2.

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o afección médica es una enfermedad renal. En algunas modalidades, la enfermedad renal se selecciona del grupo que consiste en lesión renal aguda, enfermedad de Berger (nefropatía IgA (IgAN)), enfermedad renal poliquística autosómica dominante (“ADCKD”) y nefropatía membranosa.

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o condición médica es osteoporosis.

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en RA, IBD, SLE, IgAN, síndrome metabólico, esclerosis múltiple, púrpura trombocitopénica inmunitaria, cirrosis biliar primaria, trasplante, miastenia gravis, osteoporosis y resorción ósea (periodontitis).

En algunas modalidades de los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción, la enfermedad, trastorno o afección médica se selecciona del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico (“SLE”), artritis reumatoide (“RA”), síndrome de Sjogren, nefritis lúpica, enfermedad inflamatoria intestinal (“IBD”), vasculitis asociada a ANCA, miositis, enfermedades asociadas a IgG4, penfigoide bulloso, trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (“NMOSD”), dermatitis atópica “AD”), hidradenitis supperativa (“HS”), esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (“NASH”), cirrosis biliar primaria, leucemias, linfomas, cáncer de páncreas, cáncer de mama, melanoma, obesidad, diabetes, lesión renal aguda, IgAN, nefropatía poliquística autosómica dominante (“ADCKD”), nefropatía membranosa, osteoporosis, resorción ósea (periodontitis), esclerosis múltiple (“MS”), púrpura trombocitopénica inmunitaria, trasplante, miastenia gravis, esclerodermia, miositis, enfermedades asociadas a IgG4, y penfigoide bulloso.

En algunas modalidades, se describe en la presente descripción un método para prevenir o controlar una respuesta inflamatoria excesiva, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la

descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de la descripción.

En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente descripción, el sujeto es un humano.

La presente descripción también proporciona un método para modular la actividad de NIK, que comprende exponer NIK a una cantidad efectiva de un compuesto de la descripción, o una sal de este, que es aceptable desde el punto de partida.

En algunas modalidades, la descripción proporciona un método para inhibir la actividad de NIK, que comprende exponer NIK a una cantidad efectiva de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Dosificación y administración

En los métodos descritos en la presente descripción, una cantidad efectiva de al menos un compuesto de acuerdo con la descripción se administra a un sujeto que padece o ha sido diagnosticado con tal enfermedad, trastorno o afección médica. Una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad o dosis suficiente, generalmente, para producir el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección específica. Para un humano de 70 kg, un rango ilustrativo de una cantidad de dosificación es de aproximadamente 1 a 1000 mg/día, en unidades de dosificación única o múltiple.

En algunas modalidades, la cantidad de dosificación es de aproximadamente 1 mg a 500 mg de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la cantidad de dosificación es

aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 100 mg de un compuesto de la descripción o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la cantidad de dosificación es aproximadamente 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, o 200 mg de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la cantidad de dosificación es aproximadamente 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, o 300 mg de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la cantidad de dosificación es aproximadamente 300, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, o 400 mg de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, la cantidad de dosificación es aproximadamente 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, o 500 mg de un compuesto de la descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

La dosificación administrada depende de factores tales como la vía de administración, la salud, peso y edad del receptor, la frecuencia del tratamiento y la presencia de tratamientos simultáneos y no relacionados.

Además, es evidente para un experto en la técnica que la dosis con eficacia terapéutica para los compuestos de la presente descripción o una composición farmacéutica de estos varía según el efecto deseado. Por lo tanto, un experto en la técnica puede determinar las dosificaciones óptimas a administrar, y estas variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la robustez de la preparación y el avance de la

enfermedad. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se trata, que incluyen la edad y el peso del sujeto, la dieta y el momento de administración, darán lugar a la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico adecuado. Por lo tanto, las dosificaciones anteriores ilustran el caso promedio. Naturalmente, puede haber casos individuales que ameriten intervalos mayores o menores de dosificación, y estos se encuentran dentro del alcance de la presente descripción.

Una vez producida la mejora en la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para el tratamiento de prevención o mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas hasta un nivel en el que el efecto terapéutico o profiláctico deseado se mantenga. Por supuesto, si los síntomas se alivian a un nivel adecuado, puede concluirse el tratamiento. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier aparición de los síntomas.

Los compuestos de la descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden formularse en composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier portador farmacéuticamente aceptable conocido. Los portadores farmacéuticamente aceptables que comúnmente se usan en composiciones farmacéuticas son sustancias que son no tóxicas, biológicamente tolerables y, de cualquier otra manera, biológicamente adecuadas para administrar a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o, de cualquier otra manera, usada como un vehículo, o diluyente para facilitar la administración de un agente, y que es compatible con estos. Los portadores ilustrativos son, pero no se limitan a, cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente antibacteriano y antifúngico, y agente

isotónico adecuados. Los excipientes ilustrativos que también pueden ser componentes de la formulación son rellenos, aglutinantes, agentes desintegrantes y lubricantes.

Las formas de suministro de las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la descripción pueden prepararse con excipientes farmacéuticamente aceptables y técnicas de composición conocidas o que están disponibles para los expertos en la técnica. Las composiciones pueden administrarse en los métodos descritos por medio de una vía adecuada de suministro, por ejemplo, oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

La preparación puede ser en forma de tabletas, cápsulas, sobrecitos, grajeas, polvos, gránulos, pastillas, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas, o supositorios. Las composiciones pueden formularse para una cualquiera de una pluralidad de vías de administración, tales como infusión intravenosa, inyección subcutánea, administración tópica o administración oral.

Para la administración oral, los compuestos de la actual descripción pueden administrarse como tabletas o cápsulas, o microesferas o como una solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes activos pueden formularse para producir una dosificación, por ejemplo, para una persona de 70 kg, de aproximadamente 1 a 1000 mg/día en una única o en múltiples unidades de dosificación como un rango ilustrativo.

Las tabletas orales pueden incluir un compuesto de la descripción mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables como diluyentes inertes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Entre los rellenadores inertes adecuados se

incluyen sodio y carbonato cálcico, sodio y fosfato cálcico, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metil celulosa, estearato magnésico, manitol, sorbitol, y lo similar. Los ejemplos ilustrativos de excipientes orales líquidos incluyen etanol, glicerol, agua y lo similar. El almidón, el polivinilo-pirrolidona (PVP), el almidón gliconato de sodio, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son ejemplos de agentes desintegrantes. Entre los agentes aglutinantes se incluyen el almidón y la gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, las tabletas pueden revestirse con un material, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal o pueden revestirse con un revestimiento entérico. Los revestimientos adicional que puede usarse incluye revestimientos que están diseñados para liberar el compuesto o agente activo en función del tiempo, pH o contenido bacteriano.

Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda o de (hidroxipropil)metilcelulosa. Para preparar cápsulas de gelatina dura, el(los) ingrediente(s) activo(s) puede(n) mezclarse con un diluyente sólido, semisólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse al mezclar el ingrediente activo con un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol. Los líquidos para administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden liofilizarse o presentarse en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usarlo. Algunas composiciones líquidas puede contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilo celulosa, alginato sódico, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de

estearato alumínico y lo similar); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (p. ej., metil o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico); agentes humectantes tales como la lecitina; y, si se desea, agentes saborizantes o colorantes.

Los compuestos de la presente descripción también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para la administración rectal, como un supositorio, enema o espuma. Para uso parenteral, que incluye las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los compuestos de la descripción pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles reguladas hasta un pH y una isotonicidad adecuados o en un aceite parenteralmente aceptable. Entre los vehículos acuosos adecuados se incluye la solución de Ringer y el cloruro sódico isotónico. Dichas formas pueden presentarse como dosis unitarias en forma de ampollas o dispositivos de inyección descartables, en formas de multidosis tales como frascos de los que puede sacarse la dosis adecuada, o en forma sólida o preconcentrada que puede usarse para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas varían de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg por minuto del agente mezclado con un portador farmacéutico durante un periodo en el rango de varios minutos a varios días.

Para la administración tópica, los compuestos de la descripción pueden mezclarse con un portador farmacéutico. Otra manera de administrar los compuestos de la descripción puede usar una formulación de parche para realizar el suministro transdérmico.

Alternativamente, los compuestos de la descripción pueden administrarse en los métodos de la presente descripción mediante inhalación por vía nasal u oral, *p. ej.,* en una formulación en aerosol que contenga, además, un portador adecuado.

Aunque las presentes modalidades se han descrito en relación con ciertas modalidades específicas con fines de instrucción, las presentes modalidades no están limitadas a las mismas. Por consiguiente, pueden practicarse diversas modificaciones, adaptaciones y combinaciones de diversas características de las modalidades descritas sin apartarse del alcance de la invención tal como se establece en las reivindicaciones. Más aún, los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, de los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente descripción. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas conocidas por los expertos en la técnica están dentro del alcance de las siguientes modalidades. Todos y cada uno de los artículos de revistas, solicitudes de patente, patentes emitidas u otras referencias citadas se incorporan por referencia en su totalidad

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar además modalidades dentro del alcance de la presente descripción.

Abreviaturas

En la presente descripción y a lo largo de la solicitud pueden usarse las abreviaturas siguientes.

Ac	acilo o acetilo
ACN o MeCN	acetonitrilo
AcOH o HOAc	ácido acético
br	amplio
Brettphos	2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenilo

BrettPhos Pd G3	Metanosulfonato metanosulfonato de [(2-di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′- triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′ -bifenil)]paladio(II)
n-BuLi	n-butillitio
Bu	butilo
d	doblete
DAC	compresión axial dinámica
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DBAD	azodicarboxilato de di-*terc*-butilo
DBU	1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
DIEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
IEN	ionización por electrorrociado
Et	Etilo
EtMgBr	bromuro de etil magnesio
Et_3N o TEA	trietilamina
Et_2NH	dietilamina
Et_2O	dietil éter
EtOAc o EA	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FCC	cromatografía ultrarrápida en columna
h o hr	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato del 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio

HBTU	*O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
Hz	Hertz
i	Iso
IPA o *i*-PrOH	Isopropanol
Josiphos Pd G3	metanosulfonato de {(*R*)-1-[(Sp)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etildi-*terc*-butilfosfina}[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)
Reactivo de Lawesson	2,4-Bis (4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro
LCMS	cromatografía de líquidos - espectrometría de masa
KOAc	acetato de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	litio bis(trimetilsilil)amida
m	multiplete
*m*CPBA o *m*-CPBA	ácido *meta*-cloroperoxibenzoico
mmol	milimoles
m/z	relación masa a carga
M	molar
M+	ion molecular parental
Me	metilo
$MeNH_2$	Metilamina
MeOH	Metanol
MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
Min.	minuto(s)
MP-TMT	2,4,6-trimercaptotriazina unida a resina
Ms	espectrometría de masa
MTBE o TBME	éter metil *terc*-butílico
NaHMDS	sodio bis(trimetilsilil)amida
$NaSO_2Me$	metil sulfato de sodio
NCS	N-clorosuccinimida
NBS	*N*-bromosuccinimida

NMP:	N-metil-2-pirrolidona
NMR	resonancia magnética nuclear
nt	No analizado
p	pentet
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$ o $PdCl_2(dppf)$	[1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
$Pd(PPh_3)_4$	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
$Pd(OAc)_2$	acetato de paladio(II)
$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$	bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0)
PE o éter de pet	éter de petróleo
psi	libras por pulgada cuadrada
q	cuartete
RP	fase inversa
rac-binap-Pd-G3	[2′-(amino-κ*N*)[1,1′-bifenil]-2-il-κ*C*][[2′- (difenilfosfino) [1,1′-binaftalen] -2-il] difenilfosfina-κ*P*](metanolfonato-κ*O*)-paladio
ta	temperatura ambiente
s	singulete
sat.	saturado
SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
Seleccionar-F	seleccionar flúor
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
$(SnBu_3)_2$	bis(tributilestaño)
t	*terc* o triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBSCl	cloruro de *terc*-butildimetilsililo
t-BuBrettphos	2-(di-*terc-butilfosfino)*-2′,4′,6′-triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1′-bifenilo

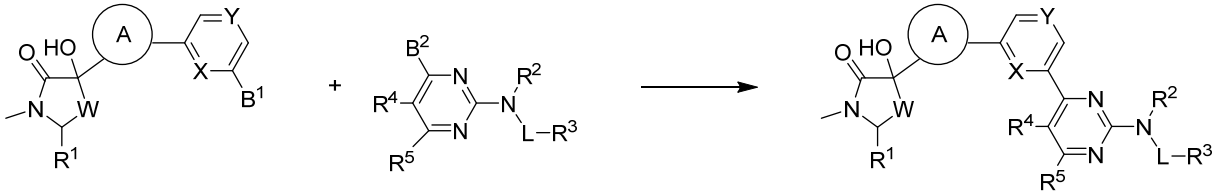
t-BuBrettphos Pd G3	[(2-di-*terc*-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2′,4′,6′- triisopropil-1,1′-bifenil)-2-(2′-amino-1,1′ -bifenil)]paladio(II) metanosulfonato
t-BuOK	t*erc-butóxido*-butóxido de potasio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMPMgCl•LiCl	complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro de litio
TMS	trimetilsilano
TosCl o TsCl	cloruro de *p*-toluenosulfonilo
TsOH	ácido p-toluenosulfónico
v/v	relación volumen a volumen
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
Xantphos Pd G3	metanosulfonato de [(4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)-2- (2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II)
--	No analizado

En algunas modalidades, en la presente descripción se proporcionan procesos e intermedios descritos en la presente descripción que son útiles para preparar un compuesto de la descripción o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

A manera de ilustración, pero no como una limitación, los compuestos de la presente descripción, los compuestos de la Fórmula I' o la Fórmula I, se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos de preparación generales dados por los Esquemas 1-6. Las personas con experiencia en la materia reconocen que para obtener los diversos compuestos de la presente descripción, los materiales de inicio pueden seleccionarse apropiadamente para que los sustituyentes que se desee usar en última instancia se transporten mediante un esquema de reacción con o sin

protección de manera adecuada para obtener el producto deseado. Alternativamente, en lugar del sustituyente deseado finalmente, un grupo adecuado que puede llevarse a cabo a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique de cualquier otra manera, las variables en los Esquemas 1-6 son como se definen anteriormente en referencia a la Fórmula I' o la Fórmula I.

Esquema 1



XI XII I'

Ciertos compuestos de la Fórmula I' en la presente descripción se pueden preparar, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 1. Cuando el sustituyente B^1 en el compuesto XI es un haluro (p. ej., Cl, Br o I) y cuando el sustituyente B^2 en el compuesto XII es un grupo estannilo (p. ej., $Sn(Me)_3$ o $Sn(n\text{-}Bu)_3$), este acoplamiento se consigue por reacción en condiciones de Stille. Un experto en la técnica reconocería que el acoplamiento en condiciones de Stille también proporciona un compuesto de la Fórmula I' cuando B^1 en el compuesto XI es un grupo estannilo y B^2 en el compuesto XII es un haluro. Las condiciones típicas de acoplamiento de Stille implican el uso de un catalizador (generalmente paladio, pero a veces níquel), un disolvente adecuado, y otros reactivos opcionales tales como CuI y TEA. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen, pero no se limitan a $Pd(dppf)Cl_2$,

$Pd(PPh_3)_4$, y $Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, 1,4-dioxano, tolueno y DMF. La reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 a 16 horas, empleando microondas o calentamiento convencional para proporcionar el compuesto de la Fórmula I'.

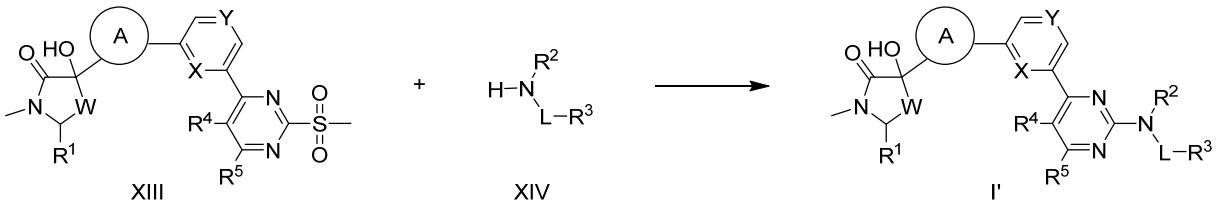
Alternativamente, las condiciones de acoplamiento de Suzuki se pueden usar para acoplar el compuesto XI al compuesto XII cuando B^1 es un agente de acoplamiento basado en boro tal como un ácido borónico o un éster borónico y cuando B^2 es un haluro tal como Cl, Br, o I. Un experto en la técnica reconocería que el acoplamiento bajo condiciones de Suzuki también proporciona un compuesto de la Fórmula I' cuando B^1 es un haluro y cuando B^2 es un agente de acoplamiento basado en boro. Las condiciones típicas de acoplamiento de Suzuki implican el uso de un catalizador de paladio (p. ej., $Pd(dtbpf)Cl_2$), una base (p. ej., K_3PO_4) y un disolvente adecuado (p. ej., 1,4 dioxano, agua, o una mezcla de estos). La reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 80 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora, empleando microondas o calentamiento convencional para proporcionar el compuesto de la Fórmula I'.

Alternativamente, las condiciones de acoplamiento de Buchwald se pueden usar para acoplar el compuesto XI al compuesto XII cuando B^1 es un agente de acoplamiento basado en boro tal como un ácido borónico o un éster borónico y cuando B^2 es un haluro tal como Cl, Br o I.

Donde un grupo protector está presente en un compuesto de la Fórmula XI o XII, se añade una etapa de desprotección final, empleando condiciones conocidas

para una persona con experiencia en la técnica, para proporcionar un compuesto de la Fórmula I'. Por ejemplo, si se usa un grupo (trimetilsilil) etoximetil (SEM) para proteger un átomo de nitrógeno, se puede eliminar usando un reactivo como TFA en un disolvente como DCM.

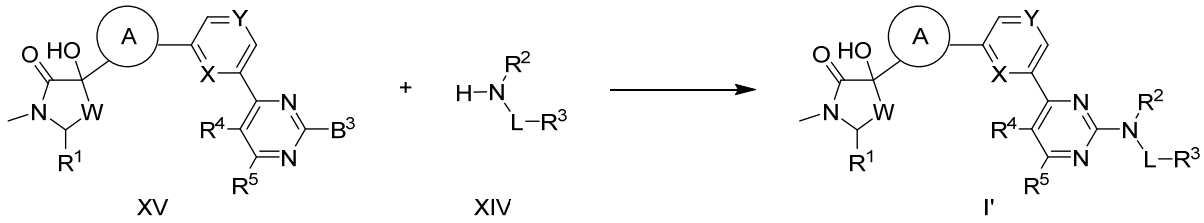
Esquema 2



Ciertos compuestos de la Fórmula I' en la presente invención se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 2. Los compuestos XIII y XIV pueden combinarse con un ácido adecuado, tal como TFA o TsOH, en un disolvente tal como DMSO o 1,4-dioxano. La reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 115 °C a aproximadamente 150 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1,5 a 16 horas para proporcionar el compuesto de la Fórmula I'.

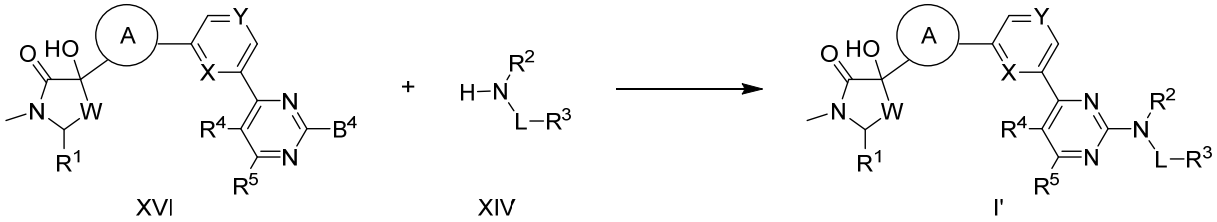
Alternativamente, los compuestos XIII y XIV pueden combinarse con una base adecuada, tal como TEA o DIPEA, en un disolvente tal como DMSO o DMA. La mezcla de reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 150 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1,5 a 3,5 horas para proporcionar el compuesto de la Fórmula I'.

Esquema 3



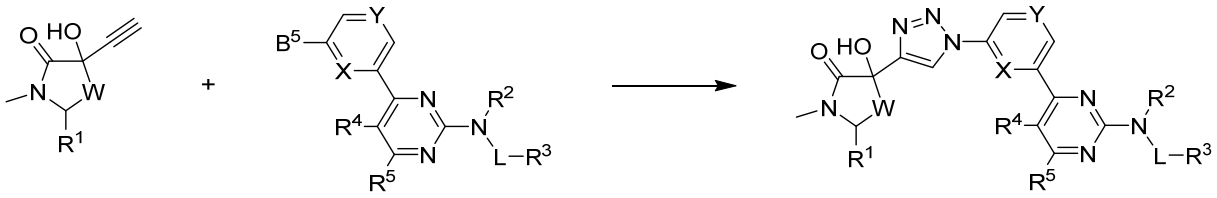
Ciertos compuestos de la Fórmula I' de la presente descripción se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con el Esquema 3. Cuando el sustituyente B^3 en el compuesto XV es un haluro (p. ej., Cl, Br o I), la preparación del compuesto de la Fórmula I' se puede lograr en condiciones de aminación Buchwald-Hartwig. Las reacciones típicas de Buchwald-Hartwig implican el uso de un catalizador (generalmente paladio, por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$, pero a veces otros metales); una base (p. ej., Cs_2CO_3), y un disolvente adecuado (p. ej., THF). También se puede incluir un ligando fosfato, tal como, por ejemplo, 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. La reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 120 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 16 horas para proporcionar el compuesto de la Fórmula I'.

Esquema 4



Los compuestos de la Fórmula I' de la presente descripción se pueden preparar, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 4. El sustituyente B^4 en el compuesto XVI es, por ejemplo, un haluro tal como F o Cl. Los compuestos XVI y XIV pueden combinarse con una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente tal como DMA o NMP. La reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 80 °C a 150 °C durante un periodo de tiempo de 1 hora, empleando microondas o calentamiento convencional, para proporcionar el compuesto de la Fórmula I'.

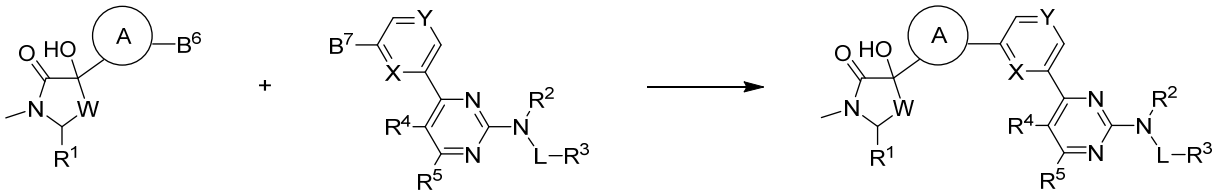
Esquema 5



XVII XVIII XIX

Los compuestos de la Fórmula I' de la presente descripción, donde A es un anillo de triazolilo, pueden prepararse, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 5. El sustituyente B^5 en el compuesto XVIII es, por ejemplo, un haluro tal como Cl, Br o I. Los compuestos XVII y XVIII pueden combinarse con un catalizador de cobre (p. ej., CuI), un ligando (p. ej., (1*S*,2*S*)-N^1,N^2-dimetilciclohexano-1,2-diamina), y NaN_3 en un disolvente tal como DMSO. También se puede incluir un aditivo, tal como ascorbato de sodio. Se puede permitir que la reacción progrese a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas para proporcionar el compuesto de la Fórmula XIX.

Esquema 6



XX XXI I'

Los compuestos de la Fórmula I' en la presente descripción se pueden preparar, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 6. Cuando el sustituyente B^6 en el compuesto XX es un haluro (p. ej., Cl, Br o I) y cuando el sustituyente B^7 en el compuesto XXI es un grupo estannilo (p. ej., $Sn(Me)_3$ o $Sn(n\text{-}Bu)_3$), este acoplamiento se consigue por reacción en condiciones de Stille. Un experto en la técnica reconocería que el acoplamiento en condiciones de Stille también proporciona un compuesto de la Fórmula I' cuando B^6 en el compuesto XX es un grupo estannilo y B^7 en el compuesto XXI es un haluro. Las condiciones típicas de acoplamiento de Stille implican el uso de un catalizador (generalmente paladio, pero a veces níquel), un disolvente adecuado, y otros reactivos opcionales tales como CuI y TEA. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen, pero no se limitan a $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, y $Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, 1,4-dioxano, tolueno y DMF. La reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 a 16 horas, empleando microondas o calentamiento convencional para proporcionar el compuesto de la Fórmula I'.

Alternativamente, las condiciones de acoplamiento de Suzuki se pueden usar para acoplar el compuesto XX al compuesto XXI cuando B^6 es un agente de acoplamiento

basado en boro tal como un ácido borónico o un éster borónico y cuando B^7 es un haluro tal como Cl, Br, o I. Una persona con experiencia en la técnica reconocería que el acoplamiento bajo condiciones de Suzuki también proporciona un compuesto de la Fórmula I' cuando B^6 es un haluro y cuando B^7 es un agente de acoplamiento basado en boro. Las condiciones típicas de acoplamiento de Suzuki implican el uso de un catalizador de paladio (p. ej., $Pd(dtbpf)Cl_2$), una base (p. ej., K_3PO_4) y un disolvente adecuado (p. ej., 1,4 dioxano, agua, o una mezcla de estos). La reacción puede calentarse a una temperatura de aproximadamente 80 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora, empleando microondas o calentamiento convencional para proporcionar el compuesto de la Fórmula I'.

Donde un grupo protector está presente en un compuesto de la Fórmula XX o XXI, se añade una etapa de desprotección final, empleando condiciones conocidas para una persona con experiencia en la técnica, para proporcionar un compuesto de la Fórmula I'. Por ejemplo, si se usa un grupo (trimetilsilil) etoximetil (SEM) para proteger un átomo de nitrógeno, se puede eliminar usando un reactivo como TFA en un disolvente como DCM.

Cuando los compuestos se obtienen en forma de sal, pueden convertirse en la base libre correspondiente mediante técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, aquellos compuestos obtenidos como una sal de TFA podrían convertirse en la base libre correspondiente mediante métodos como el paso a través de un cartucho de carbonato.

En la producción de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes se siguieron los protocolos experimentales y analíticos que se indican a continuación a menos que se indicara de otra manera.

A menos que se especifique de cualquier otra manera, las soluciones de reacción se agitaron a temperatura ambiente bajo una atmósfera $N_{2\,(g)}$ o $Ar_{(g)}$. Cuando las soluciones se "concentraron a sequedad", se concentraron usando un evaporador rotatorio a presión reducida. Cuando las soluciones se secaron, típicamente se secan sobre un agente de secado tal como $MgSO_4$ o Na_2SO_4. La cromatografía ultrarrápida en columna de fase normal (FCC, por sus siglas en inglés) se realizó en gel de sílice con columnas de gel de sílice preempacadas, tales como RediSep®, usando acetato de etilo (EtOAc)/hexanos, CH_2Cl_2/MeOH, o CH_2Cl_2/10 % 2N NH_3 en MeOH, como eluyente, a menos que se indique de cualquier otra manera.

Los compuestos descritos en los ejemplos también pueden purificarse mediante HPLC preparativa de fase inversa. Una separación cromatográfica típica por HPLC varía de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 minutos. Los gradientes de disolvente adecuados y las condiciones para la purificación pueden determinarse por un experto en la técnica. A menos que se especifique lo contrario, cuando se usa HPLC de fase inversa para purificar un compuesto descrito en uno de los ejemplos siguientes, el disolvente usado es un gradiente de 10 % a 80 % de acetonitrilo en agua. Cuando la purificación se realiza bajo "condiciones ácidas" o en "medios ácidos", tanto el acetonitrilo como el agua contienen 0,16 % de TFA. Cuando se realiza bajo "condiciones básicas" o en "medios básicos", el pH del acetonitrilo y del

agua se han ajustado a pH 10 con hidróxido de amonio. Se usan también las siguientes abreviaturas de columna a lo largo de los ejemplos:

	Tipo de columna
C1	Waters XSelect CSH C18, 5 µm, 19x100 mm
C2	Waters XBridge BEH C18, 5 µm, 19x100 mm
C3	Waters XSelect CSH C18, 5 µm, 19x150 mm
C4	Waters XBridge BEH C18, 5 µm, 19x150 mm
C5	Waters XSelect CSH Fluoro Fenilo, 5 µm, 19x100 mm
C6	Waters XSelect CSH Fluoro FENILO, 5 µm, 19x150 mm
C7	Waters XSelect CSH C18, 5 µm, 30x150 mm
C8	Waters XBridge BEH C18, 5 µm, 30x150 mm

Descriptor	Fases móviles
condiciones ácidas/ medios ácidos	agua que contiene 0,16 % de TFA y acetonitrilo que contiene 0,16 % de TFA
condiciones básicas/ medios básicos	agua a pH 10 con hidróxido de amonio y acetronitrilo a pH 10 hidróxido de amonio

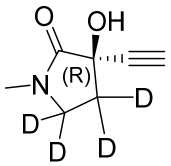
La cromatografía de capa fina se realizó usando placas de gel de sílice, tal como placas 60 F_{254} de gel de sílice de Merck de 2,5 cm x 7,5 cm, 250 mm o placas prerrevestidas de gel de sílice m de 5,0 cm x 10,0 cm, 250 µm. La cromatografía de capa fina preparatoria se realizó usando placas de gel de sílice tales como placas prerevestidas 60 F_{254} de gel de sílice EM Science de 20 cm x 20 cm de 0,5 mm con una zona de concentración de 20 cm x 4 cm. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en un reactor de microondas, tal como un microondas CEM Discoverâ, a Biotage Initiator™ o Optimizer™, a temperaturas especificadas. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectómetro de masas, tal como Agilent serie 1100 MSD

usando ionización por electrorrociado (ESI, por sus siglas en inglés) en modo positivo, a menos que se indique de cualquier otra manera. La masa calculada corresponde a la masa exacta. Los espectros de NMR se obtuvieron en un espectrómetro de NMR, tal como un espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz), DPX500 (500 MHz), DRX600 (600 MHz). El formato de los datos de ^{1}H NMR más abajo es como sigue: Cambio químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento *J* en Hz, integración).

Siempre que un rendimiento se dé como un porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse en condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones de reactivo que se dan en porcentajes se refieren a una relación de masa, a menos que se indique de otra manera. Ya sea que se indique o no expresamente, los rendimientos dados en los siguientes ejemplos se calculan con respecto a la forma seca del compuesto para el que se da ese rendimiento.

Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 17.1 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o OEMetaChem V1.4.0.4 (Open Eye).

Intermedio 1: *(R)*-3-Etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4.



Etapa A: 1-Metilpirrolidin-2-ona-3,3,4,4,5,5-d_6. En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, 3 bocas, purgado y mantenido con una atmósfera de nitrógeno, se colocó NaH (60 % en aceite mineral, 52 g, 1302 mmol). Se añadió THF(400 ml) y la mezcla después se enfrió hasta 0 °C. A esto se le añadió pirrolidin-2-ona-3,3,4,4,5,5-d_6 (39,5 g, 434 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 20 min, después se añadió gota a gota yodometano (184 g, 1302 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. La solución resultante se vertió en agua helada (800 ml), se extrajo con DCM (15 x 400 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-metilpirrolidin-2-ona-3,3,4,4,5,5-d_6 como un aceite amarillo (67,6 g). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_5H_3D_6NO$ 105,1 *m/z* encontrada 106 $[M+H]^+$.

Etapa B: 3-Benzoil-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2000 ml que se purgó y se mantuvo con una atmósfera de nitrógeno, se colocó una solución de NaH (60 % en aceite mineral, 26 g, 651 mmol), tolueno (900 ml) y metanol (1,82 ml). A esto se le añadió una solución de mezcla de 1-metilpirrolidin-2-ona-3,3,4,4,5,5-d_6 (67,6 g, 434 mmol) y benzoato de metilo (65 g, 477 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó a 110 °C durante la noche. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió HOAc (39 g, 651 mmol) y agua (24 g, 1302 mmol). Después de 10 minutos se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con 3 x 600 ml de DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: PE/EtOAc de 10/1 a 3/1). Esto dio como resultado 70,5 g (etapas A y

B, 78 %) de 3-benzoil-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 como un aceite amarillo. LC-MS (ESI): Calculada para $C_{12}H_9D_4NO_2$ 207,1 *m/z* encontrada 208 $[M+H]^+$.

Etapa C: 3-benzoil-3-etinil-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2000 ml con agitador mecánico, purgado y mantenido con una atmósfera de nitrógeno, se colocó 3-benzoil-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 (70,5 g, 340 mmol) y THF (seco, 1200 ml). La mezcla resultante se enfrió a -78 °C, y se añadió 1-((trimetilsilil)etinil)-1λ3-benzo [*d*][1,2]yodaoxol-3(1*H*)-ona (175 g, 510 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. Se añadió gota a gota TBAF (1 M en THF, 510 ml, 510 mmol) a -78 °C. La solución resultante se agitó a -70 °C durante 2 horas y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla resultante se inactivos con solución saturada de NH_4Cl, se extrajo con 3x600 ml de EtOAc y los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice (PE/EtOAc de 10/1 a 5/1) para proporcionar 53,8 g (62 %) de 3-benzoil-3-etinil-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 como un aceite amarillo. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{14}H_9D_4NO_2$ 231,1 *m/z* encontrada 232 $[M+H]^+$.

Etapa D: Benzoato de 3-etinil-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il-4,4,5,5-d_4. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5000 ml con agitador mecánico, se colocó 3-benzoil-3-etinil-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 (53,8 g, 233 mmol), DCM (3000 ml), $KHCO_3$ (116 g, 1165 mmol), y m-CPBA (236 g, 1165 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó entonces con una solución saturada de $NaHCO_3$, se agitó durante 1 hora, se extrajo con 2x1000 ml de DCM y los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato de

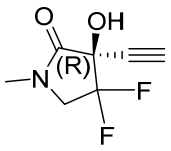
sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice (PE/EtOAc de 10/1 a 3/1) para proporcionar 27 g (47 %) de benzoato de 3-etinil-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il-4,4,5,5-d_4 como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{14}H_9D_4NO_3$ 247,1 *m/z* encontrada 248 $[M+H]^+$.

Etapa E: 3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4. En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, 4 bocas, se colocó benzoato de 3-etinil-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il-4,4,5,5-d_4 (27 g, 109 mmol) y THF (270 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de LiOH-H_2O (13,8 g, 327 mmol) en H_2O (270 ml) a 0 °C-10 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se enfrió entonces a 0 °C, el pH se ajustó a pH=7 con HCl 1 M, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de gel de sílice (DCM/MeOH de 300/1 a 100/1) para proporcionar 15,1 g (87 %) de 3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_7H_5D_4NO_2$ 143,1 *m/z* encontrada 144 $[M+H]^+$.

Etapa F: (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4. Los enantiómeros (*R*) y (*S*) de 3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 se separaron con SFC (Columna: CHIRALPAK® IH, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, fase móvil B: IPA (0,5 % 2M NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 100 ml/min; Gradiente: 10 % de B; Temperatura de columna: 35 °C; Contrapresión: 100 bares; 220 nm; RT1:3,62; RT2:4,82). El primer pico de elución fue (*S*) -3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 y el segundo pico de elución fue (*R*) -3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4. Después se suspendió (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 con MTBE (60 ml) y los sólidos se filtraron y se recogieron. La torta del filtro se lavó con

MTBE y el filtrado se concentró para proporcionar 6,46 g (79 %) de (*R*) -3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 como un sólido blanco. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_7H_5D_4NO_2$ 143,1 *m/z* encontrada 144 $[M+H]^+$.

Intermedio 2: (*R*)-3-etinil-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



Etapa A. (3*E*)-1-metil-3-[(1-feniletil)imino]pirrolidin-2-ona. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 20 l se añadió 1-metilpirrolidina-2,3-diona (346 g, 3060 mmol), $MgSO_4$ (368 g, 3060 mmol) y DCM (7 l). A esto se le añadió (+/-)-α-metilbencilamina (389,21 g, 3211,74 mmol) y TFA (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 40 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se lavaron con DCM (1x1 l). Los filtrados se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se suavizó con éter dietílico (1,5 ml). Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar (3*E*)-1-metil-3-[(1-feniletil) imino] pirrolidin-2-ona (540 g) como un sólido morado. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39-7,08 (m, 5H), 5,41 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,88 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,30-4,13(m,1H), 3,76-3,52 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

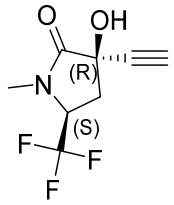
Etapa B. 4,4-Difluoro-3,3-dihidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 10 l se añadieron (3 E) -1-metil-3- [(1-feniletil) imino] pirrolidin-2-ona (540 g, 2497 mmol), Na_2SO_4 (511 g, 3600 mmol) y acetonitrilo (5,4 l). A esto se le

añadió Select-F (1946 g, 5493 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se añadió acetonitrilo (5,4 l). A la mezcla se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4 N, 936 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró y se lavó con acetonitrilo (1x2 l). El filtrado se concentró al vacío. Esta filtración y concentración se repitieron 2 veces nuevamente. El residuo se purificó por DAC usando una columna C18 CH_3CN/H_2O(0,1 % de NH_4HCO_3)=1 % a 15 % en 17 min para proporcionar 4,4-difluoro-3,3-dihidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (122 g, 23,9 % Etapas A y B) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 (s, 2H), 3,65 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H).

Etapa C. (*R*)-3-Etinil-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 l se añadieron 4,4-difluoro-3,3-dihidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (122 g, 730 mmol), DMF (2440 ml), K_2CO_3 (10,09 g, 73,00 mmol), trimetilsilililacetileno (143 g, 1460 mmol) y $Cu(OAc)_2$ (26,52 g, 146,0 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivo mediante la adición de MeOH (500 ml) a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10:1 a 1:1) para proporcionar (R,S) -3-etinil-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (97 g, 75 %) como un sólido amarillo. Los enantiómeros *(R)* y (*S*) de 3-etinil-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (97 g y 6,2 g de una síntesis separada) se separaron mediante Chiral-Prep-SFC (CHIRALPAK® IC-3 (50x4,6 mm), 80 % Hexano con 0,1 % de DEA: 20 % de EtOH) y se proporciona como el primer enantiómero eluyente (*R*) -3-etinil-

4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (45,6 g, 88 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_7H_7F_2NO_2$ 175,0 *m/z* encontrada 176 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 (s, 1H), 3,84-3,80 (m, 3H), 2,82 (s, 3H).

Intermedio 3: (3*R*,5*S*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metil-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona



Etapa A. 4,4,4-trifluoro-3-(metilamino)butanoato de etilo. A una solución de (E) 4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo (4400 g, 26,17 mol, 3,89 l) en THF (18,0 l), se añadió $MeNH_2$ (3330 g, 32,17 mol, 30 % de pureza). La solución de color amarillo claro se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un líquido amarillo (4,64 kg, 89 %) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,08-4,26 (m, 2H), 3,40-3,56 (m, 1H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,51-2,55 (m, 3H), 2,41-2,50 (m, 1H), 1,22-1,29 (m, 3H).

Etapa B. 4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo. A una solución de 4,4,4-trifluoro-3- (metilamino) butanoato de etilo (2400 g, 12,05 mol) en 2-MeTHF (24000 ml) se añadió t-BuOK (1,35 kg, 12,05 mol) y oxalato de dietilo (1,76 kg, 12,05 mol, 1,65 l) a 25 °C bajo atmósfera N2. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción

se apagó mediante la adición de NH_4Cl (saturado, 10,0 l) a 25 °C, el pH de la mezcla se ajustó a pH = 2-3 con HCl 1 M (9,00.), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5,00.) dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15,0 l), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH 0 % a 3 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite marrón (4,20 kg, 16,59 mol, 68,8 %). ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,63 (q, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,24-4,42 (m, 4H), 3,10-3,14 (m, 3H), 1,19-1,26 (m, 2H).

Etapa C. 1-metil-5-(trifluorometil)pirrolidina-2,3-diona. Una mezcla de 4-hidroxi-1-metil-5-oxo-2- (trifluorometil) -2,5-dihidro-1 H-pirrolo-3-carboxilato de etilo (2000 g, 7,90 mol) en HCl (10,96 kg, 108,23 mol, 10,75 L, solución 36 %) se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se extrajo con acetato de isopropilo (5000 ml x 8). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10000 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se trituró con MTBE (5000 ml) a 25 °C durante 3 h. El sólido se filtró y se lavó con MTBE (1000 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,15 kg, 6,35 mol, 40,2 %). ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,28-4,42 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,87-3,01 (m, 1H), 2,71-2,83 (m, 1H).

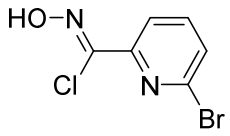
Etapa D. 3-hidroxi-1-metil-5- (trifluorometil) -3- ((trimetilsilil) etinil) pirrolidin-2-ona. A una solución de trimetilsililacetileno (1,21 kg, 12,3 mol, 1,71 l) en THF (5400 ml) se añadió gota a gota, *n* -BuLI (2,5 M, 4,95 l) a -70 a -60 °C durante 30 min y la mezcla se agitó a -70 a -60 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota 1-metil-5- (trifluorometil) pirrolidina-2,3-diona

(1120 g, 6,18 mol) en THF (9000 ml) a la mezcla a -70 a -60 °C durante 30 min. La solución negra se agitó a -70 a -60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a NH_4Cl (acuoso saturado, 10000 ml) gota a gota a 0 °C, se ajustó a pH = 5 con HCl 2 M (5000 ml) y se extrajo la solución acuosa con EtOAc (5000 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 5000 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a sequedad. El compuesto del título se obtuvo como un sólido rojo (1,50 kg, 86 %) y se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,08-4,16 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,22-2,35 (m, 1H), 0,08-0,21(m, 8H).

Etapa E. (3*R*,5*S*)-3-Etinil-3-hidroxi-1-metil-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona. Se disolvió 3-hidroxi-1-metil-5- (trifluorometil) -3- ((trimetilsilil)etinil) pirrolidin-2-ona (1500 g, 5,37 mol) en MeOH (10,0 l), después se añadió K_2CO_3 (742 g, 5,37 mol). La mezcla negra se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y la torta filtrante se lavó con CH_2Cl_2 (4000 ml) y se vertió en agua (3000 ml). La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3000 ml x 2), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2000 ml) y salmuera (2000 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad a presión reducida para proporcionar una mezcla de (3*R*,5*S*) -3-etinil-3-hidroxi-1-metil-5- (trifluorometil) pirrolidin-2-ona y (3*S*,5*R*) -3-etinil-3-hidroxi-1-metil-5- (trifluorometil) pirrolidin-2- ona. Se purificó mezcla mediante cromatografía en columna (PE: EA = 10:1 a 3:1) (635 g, 55 %, 97,8 % de pureza). Después se separaron (3*R*,5*S*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metil-5- (trifluorometil) pirrolidin-2-ona y (3S,5 R) -3-etinil-3-hidroxi-1-metil-5- (trifluorometil) pirrolidin-2-ona mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK® AD (250 mm × 50 mm, 10 µm); fase móvil: [0,1 % $NH_3.H_2O$ EtOH]; B%: 20 % - 20 %, min) para proporcionar el compuesto del título, (3*R*,5*S*) -3-etinil-3-hidroxi-1-metil-5- (trifluorometil)

pirrolidin-2-ona, el primer pico de elución, como un sólido amarillo (95,0 g, 45,7 %). ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3,97-4,08 (m, 1H), 3,03 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,80 (dd, *J* = 13,6, 7,5 Hz, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,33 (dd, *J* = 13,7, 7,2 Hz, 1H), 1,23-1,28 (m, 1H).

Intermedio 4: Cloruro de (*Z*)-6-Bromo- N-hidroxipicolinimidoilo

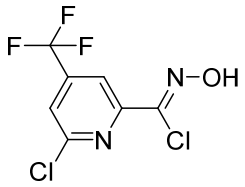


Etapa A. (*E*) -6-Bromopicolinaldehído oxima. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 l se añadió 6-bromopiridin-2-carbaldehído (40,0 g, 215 mmol), EtOH (600 ml) y NH_2OH•HCl (17,93 g, 258,1 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió acetato de sodio (35,28 g, 430,1 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se acidificó a pH = 7 con $NaHCO_3$ saturado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 150 ml) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida hasta un residuo. El residuo se purificó por trituración con hexano (80 ml). Los sólidos precipitados se recolectaron por filtración y se lavaron con hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (39 g, 90 %).

Etapa B. cloruro de (*Z*) -6-Bromo- N-hidroxipicolinimidoilo. En un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 2 l se añadió (*E*)-*N* - [(6-bromopiridin-2-il)metilideno] hidroxilamina (39,0 g, 194 mmol) y DMF (1 l) a temperatura ambiente. A la mezcla

anterior se añadió NCS (31,09 g, 232,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se ajustó el pH de la mezcla a pH=7 con TFA (5 l, 1 M). La mezcla resultante se extrajo con MTBE (2 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1 x 1 l) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por trituración con hexano (80 ml). Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (41,3 g, 90,2 %). LC-MS (ESI): Masa calculada de $C_6H_4BrClN_2O$ 233,9 *m/z* encontrada 235 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d_6)* δ 12,89 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H).

Intermedio 5: Cloruro de (*Z*)-6-Cloro-*N*-hidroxi-4-(trifluorometil) picolinimidoilo

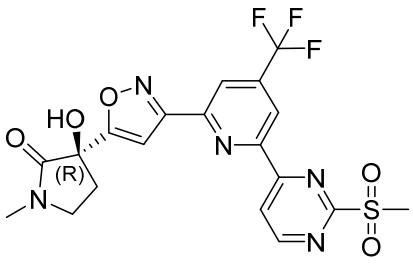


Etapa A. (*E*) -6-Cloro-4- (trifluorometil) picolinaldehído oxima. En un matraz de fondo redondo de 50 ml cargado con etanol anhidro (7,9 ml) se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (182 mg, 2,63 mmol), acetato de sodio (391 mg, 4,80 mmol) y 6-cloro-4- (trifluorometil) picolinaldehído (500 mg, 2,4 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. Después se añadió agua (50 ml)

seguido por EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (600 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_7H_4ClF_3N_2O$ 224,0 *m/z* encontrada 225,0 $[M+H]^+$.

Etapa B. cloruro de (*Z*) -6-Cloro- N-hidroxi-4- (trifluorometil) picolinimidoilo. A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió DMF (anhidro, 11 ml) seguido de (*E*)-6-cloro-4- (trifluorometil) picolinaldehído oxima (500 mg, 2,2 mmol) y NCS (387 mg, 2,90 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, después de lo cual la solución se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La porción acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir una espuma amarilla. Este residuo se sometió a cromatografía en columna flash, con un eluyente de 0 % a 100 % de EtOAc en hexanos, para producir el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_7H_3Cl_2F_3N_2O$ 258,0 *m/z* encontrada 258,9 $[M+H]^+$.

Intermedio 6: *(R)* -3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2- (metilsulfonil) pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil) piridin-2-il) isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona



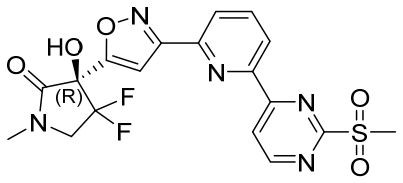
Etapa A. (*R*)-3-(3-(6-Cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió EtOAc (11,2 ml), agua (1,1 ml), NaHCO 3 (564 mg, 6,7 mmol), (*R*) -3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (623 mg, 4,5 mmol) y cloruro de (*Z*) -6-cloro-*N*-hidroxi-4- (trifluorometil) picolinimidoilo (580 mg, 2,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la solución se repartió entre EtOAc adicional (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir un residuo amarillo. Este residuo se sometió a cromatografía en columna flash, con una elución en gradiente de 0 % a 10 % de MeOH en DCM, para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (700 mg, 86 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{14}H_{11}ClF_3N_3O_3$ 361,0 *m/z* encontrada 362,0 $[M+H]^+$.

Etapa B. (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3- (3-(6-(2-(metiltil) pirimidin-4-il) -4- (trifluorometil) piridin-2-il) isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona. Un vial grande de microondas cargado con DMF (9 ml, anhidro) se roció durante 15 minutos bajo nitrógeno antes de que añadiera 2- (metiltio) -4- (tributilestannil) pirimidina (791 mg, 1,9 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) -paladio (0) (200 mg, 0,173 mmol), y (*R*) -3- (3- (6-cloro-4-(trifluorometil) piridin-2-il) isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (627 mg, 1,7 mmol). El vial se selló y se sometió a microondas a irradiación a 140 °C durante 90 minutos. Después de este

tiempo, la solución negra resultante se repartió entre EtOAc y agua. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para producir un residuo marrón oscuro. Este residuo se sometió a cromatografía en columna flash con 0 % a 10 % de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma naranja (470 mg, 60 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{19}H_{16}F_3N_5O_3S$ 451,1 *m/z* encontrada 452,2 $[M+H]^+$.

Etapa C. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona (470 mg, 1,0 mmol) se disolvió en acetona (2,2 ml), agua (2,2 ml), THF (2,2 ml) y MeOH (2,2 ml). A esta mezcla se le añadió peroximonosulfato potásico (1,92 g, 3,10 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió agua helada (20 ml). Después de 10 minutos, los sólidos se retiraron por filtración, se enjuagaron con agua adicional (100 ml) y se secaron durante varias horas al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg, 60 %). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,64 (ddd, *J* = 13,0, 7,7, 5,0 Hz, 1H), 2,33 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 5,5 Hz, 1H).

Intermedio 7: (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona



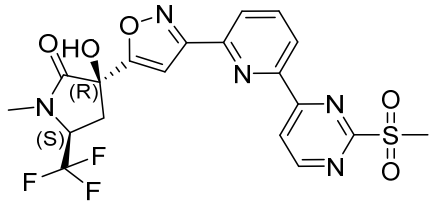
Etapa A. (*R*)-3-(3-(6-Bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió EtOAc (7,3 ml), agua (0,73 ml), NaHCO 3 (642 mg, 6,6 mmol), (*R*) -3-etinil-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 2, 535 mg, 3,1 mmol), y cloruro de (*Z*)-6-bromo-*N*-hidroxipicolinimidoilo (Intermedio 4, 600 mg, 2,6 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después de lo cual la solución se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La porción orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para producir un residuo amarillo, que se sometió a cromatografía en columna flash, con 0 % a 10 % de MeOH en DCM como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{13}H_{10}BrF_2N_3O_3$ 373,0 *m/z* encontrada 374,0 $[M+H]^+$.

Etapa B. (*R*) -4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metil-3- (3- (6- (2- (metiltil) pirimidin-4-il) piridin-2-il) isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona. Un vial grande de microondas cargado con DMF (7,5 ml, anhidro) se roció bajo nitrógeno durante 15 minutos antes de añadir 2-(metiltio) -4- (tributilestannil) pirimidina (683 mg, 1,6 mmol), tetrakis (trifenilfosfina) -paladio (0) (173 mg, 0,15 mmol) y (*R*)-3- (3- (6-bromopiridin-2-il) isoxazol-5-il) -4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (560 mg, 1,5 mmol). El vial se selló y se sometió a irradiación con microondas a 140 °C durante 90 minutos. Después de este tiempo, la solución negra resultante se repartió entre EtOAc y agua y la porción acuosa se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se

filtró y se evaporó a sequedad para producir un residuo marrón oscuro. Este residuo se purificó por cromatografía en columna flash 0 % a 10 % MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma naranja (650 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{15}F_2N_5O_3S$ 419,1 *m/z* encontrada 420,2 $[M+H]^+$.

Etapa C. (*R*) -4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metil-3- (3- (6- (2- (metilsulfonil) pirimidin-4-il) piridin-2-il) isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona. Se disolvió (*R*) -4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metiltil) pirimidin-4-il) piridin-2-il) isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona (650 mg, 1,6 mmol) en acetona (3,3 ml), agua (3,3 ml), THF (3,3 ml) y MeOH (3,3 ml). Se añadió peroximonosulfato de potasio (2,86 g, 4,70 mmol) y la mezcla transparente resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Después se añadió agua helada (20 ml) al matraz y después de 10 minutos el sólido se filtró, se enjuagó con agua adicional (100 ml) y se secó durante varias horas al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (540 mg, 77 %). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,71 – 8,64 (m, 1H), 8,32 – 8,25 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,03 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,98 (s, 3H).

Intermedio 8: (3*R*,5*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona.

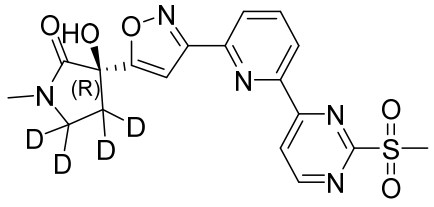


Etapa A. (3 *R*,5 *S*) -3- (3- (6-bromopiridin-2-il) isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metil-5-(trifluorometil) pirrolidin-2-ona. A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió EtOAc (4,2 ml), agua (0,42 ml), NaHCO 3 (214 mg, 2,5 mmol), (3*R*,5*S*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metil-5-(trifluorometil) pirrolidin-2-ona (211 mg, 1,0 mmol, Intermedio 3), y (*Z*) -6-bromo-*N*-hidroxipicolinimidoilo cloruro (Intermedio 4, 200 mg, 0,85 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después la solución se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La porción orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para producir un residuo amarillo. Este residuo se purificó por cromatografía en columna flash (0 % a 10 % de MeOH en DCM como eluyente) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (360 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{14}H_{11}BrF_3N_3O_3$ 405,0 *m/z* encontrada 406,0 $[M+H]^+$.

Etapa B. (3 *R*,5 *S*) -3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2- (metiltio) pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)-5- (trifluorometil) pirrolidin-2-ona. Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con DMF (21 ml, anhidro) y se roció bajo nitrógeno durante 15 minutos antes de añadir 2-(metiltio)-4- (tributilestannil)pirimidina (1,2 g, 4,6 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)-paladio (0) (484 mg, 0,42 mmol) y (3*R*,5*S*) -3- (3-(6-bromopiridin-2-il) isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metil-5 (trifluorometil) pirrolidin-2-ona (1,7 g, 1,5 mmol). Después se selló el vial y se sometió a irradiación con microondas a 140 °C durante 90 minutos. Después de este tiempo, la solución negra resultante se repartió entre EtOAc y agua y la porción acuosa se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad para producir un residuo marrón oscuro. Este residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (0 % a 10 % de MeOH en DCM como eluyente) para producir el compuesto del título en forma de una espuma naranja (1,8 g).

Etapa C. (3*R*,5*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona. (3*R*,5*S*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metiltil) pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)-5- (trifluorometil) pirrolidin-2-ona (1,8 g, 4,1 mmol) se colocó en un matraz de 100 ml y se disolvió en acetona (10,2 ml), agua (10,2 ml), THF (10,2 ml) y MeOH (10,2 ml). A esta mezcla se le añadió peroximonosulfato potásico (7,5 g, 12,3 mmol) y la mezcla transparente resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción blanca se le añadió agua con hielo (100 ml). Después de 10 minutos, el sólido se filtró, se enjuagó con agua adicional (100 ml) y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional (2,8 g). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,69 – 8,61 (m, 1H), 8,28 – 8,27 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,07 (dd, *J* = 14,6, 8,8 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,35 (dd, *J* = 14,7, 4,4 Hz, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{19}H_{16}F_3N_5O_5S$ 483,1, m/z encontrada 484,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 9: (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3- (3- (6- (2- (metilsulfonil) pirimidin-4-il) piridin-2-il) isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4

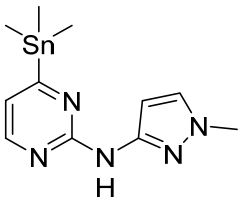


Etapa A. (*R*) -3- (3- (6-bromopiridin-2-il) isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4. El compuesto del título (1,49 g, 102 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 8, Etapa A usando (*R*) -3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 (Intermedio 6) en lugar de (3 R,5 S) -3-etinil-3-hidroxi-1-metil-5- (trifluorometil) pirrolidin-2-ona. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{13}H_8D_4BrN_3O_3$ 341,0 *m/z* encontrada 342,1 $[M+H]^+$.

Etapa B. (*R*) -3-hidroxi-1-metil-3- (3- (6- (2- (metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4. El compuesto del título (1,6 g, 100 %) se preparó con condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 8, Etapa B usando (*R*) -3- (3- (6-bromopiridin-2-il) isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 en lugar de (3 R,5 S) -3- (3- (6-bromopiridin-2-il) isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metil-5- (trifluorometil) pirrolidin-2-ona. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{13}D_4N_5O_3S$ 341,0 *m/z* encontrada 342,1 $[M+H]^+$.

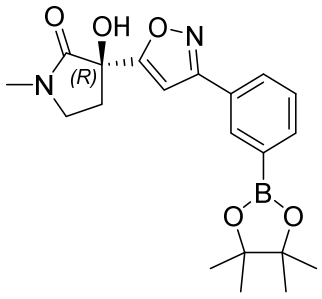
Etapa C. (*R*) -3-hidroxi-1-metil-3- (3- (6- (2- (metilsulfonil) pirimidin-4-il) piridin-2-il) isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4. El compuesto del título (1,9 g) se preparó con condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 8, Etapa C usando (*R*) -3-hidroxi-1-metil-3- (3- (6- (2- (metiltio) pirimidin-4-il) piridin-2-il) isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4 en lugar de (3*R*,5*S*) -3-hidroxi-1-metil-3- (3- (6- (2- (metiltil) pirimidin-4-il) piridin-2-il) isoxazol-5-il) -5- (trifluorometil) pirrolidin-2-ona. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{13}D_4N_5O_5S$ 419,6 *m/z* para 420,3 $[M+H]^+$.

Intermedio 10: *N*-(1-Metil-1 *H-pirazol-3-il*)-4- (trimetilestannil)pirimidin-2-amina



Una mezcla de 4-cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina (7,50 g, 35,8 mmol, Ejemplo 25 Etapa B), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,13 g, 3,58 mmol), hexametilditin (17,2 g, 52,5 mmol) y 1,4-dioxano (250 ml) se calentaron a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con KF acuoso (2 M, 150 ml) y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(trimetilestannil)pirimidin- 2-amina (15,3 g, aproximadamente 38 % de pureza, 48 %) como un polvo marrón que se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{11}H_{17}N_5Sn$ 339,1 *m/z* encontrada 339,5 $[M+]^+$.

Intermedio 11: (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



Etapa A: 3-Bromobenzaldehído oxima. A una solución de 3-bromobenzaldehído (3,0 g, 16 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió NH_2OH (50 % en agua, 1,1 ml, 19 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 4 h. Después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-bromobenzaldehído oxima (3,2 g, 98 %) en forma de un sólido blanco. MS (ESI): Masa calculada para C_7H_6BrNO, 199,0; m/z encontrada, 200,1 $[M+H]^+$.

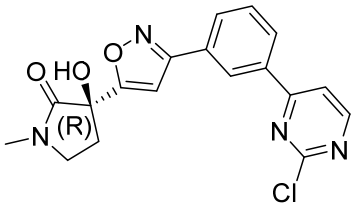
Etapa B: Cloruro de 3-Bromo-*N*-hidroxibencimidoilo. A una solución de 3-bromobenzaldehído oxima (3,20 g, 16,0 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se añadió N-clorosuccinimida (2,56 g, 19,2 mmol), en porciones. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar cloruro de 3-bromo-*N-hidroxibencimidoilo* (3,0 g, 95 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): Masa calculada para $C_7H_5BrClNO$, 234,5; m/z encontrada, 235,2 $[M+H]^+$.

Etapa C: (*R*)-3-(3-(3-bromofenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A una solución de cloruro de 3-bromo-*N*-hidroxibenciimidoilo (1,50 g, 3,20 mmol) en DCM (20 ml) se añadió (*R*) -3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (4,45 g, 3,20 mmol) seguido de TEA (1,24 ml, 9,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h, se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante CCF preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar (*R*)-3-(3-(3-bromofenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (0,6 g, 55 %) como un aceite amarillo. MS (ESI): Masa calculada para $C_{14}H_{13}BrN_2O_3$, 336,0; m/z encontrada, 337,1 $[M+H]^+$.

Etapa D: (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. Un matraz que contenía (*R*) - 3- (3- (3-bromofenil) isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (0,60 g, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano

(10 ml) se cargó con bis (pinacolato) diboro (0,90 g, 3,56 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (130 mg, 0,180 mmol) y KOAc (540 mg, 5,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h en una atmósfera de Ar. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar (*R*) -3-hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (0,62 g, 77 %) como un sólido marrón. MS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{25}BN_2O_5$, 384,2; m/z encontrada, 385,2 $[M+H]^+$.

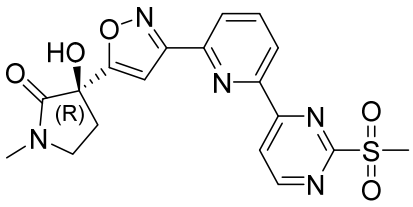
Intermedio 12. (*R*)-3-(3-(3-(2-cloropirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 11, 1,5 g, 3,9 mmol), 4-bromo-2-cloropirimidina (906 mg, 4,69 mmol), K_2CO_3 (9,76 ml, 1 M, 9,76 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (143 mg, 0,195 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml) bajo N_2. La reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo de salmuera (NaCl sat. en agua) (100 ml) con acetato de etilo (3 x 100 ml). El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El producto se purificó

por cromatografía usando acetato de etilo al 0-100 % en hexano como eluyente para producir (*R*)-3-(3-(3-(2-cloropirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (1,522 g). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{15}ClN_4O_3$, 370,8; m/z encontrada, 372 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,39 – 8,23 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,43 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 1H).

Intermedio 13. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Etapa A. (*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A una solución de (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (90,0 g, 646,78 mmol) y cloruro de (*Z*)-6-bromo-*N*-hidroxipicolinimidoilo (Intermedio 4, 609 g, 2,59 mol) en EtOAc (900 ml) y H_2O (450 ml) se añadió $NaHCO_3$ (326 g, 3,88 mol, en 150 ml de H_2O). La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 h y después se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 0/1). El producto se trituró con EtOH (4000 mL) a 25 °C por 12 h. El procedimiento anterior se repitió 4 veces. Este producto resultante se trituró con éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 (2000 ml) a 25 °C durante 12 h y se

repitió dos veces para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (490 g, 50,4 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{13}H_{12}BrN_3O_3$, 337,01; m/z encontrada, 340,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,92 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,59 (ddd, *J* = 4,9, 7,8, 13,2 Hz, 1H), 2,27 (ddd, *J* = 5,8, 7,9, 13,5 Hz, 1H).

Etapa B. (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3 (6-(tributilestannil)piridin-2-il)isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona. Una mezcla de (*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (270 g, 798 mmol), $(SnBu_3)_2$ (926 g, 1,60 mol, 798 ml), LiCl (169 g, 3,99 mol), triciclohexilfosfina (22,3 g, 79,8 mmol, 25,8 ml) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (28,0 g, 39,9 mmol) en 1,4- dioxano (2200 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se calentó a 110 °C durante 12 h bajo una atmósfera de N_2. El residuo se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3000 ml, 1000 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 ml x 1), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente de 0 ~ 50 % de gradiente de acetato de etilo/ éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (320 g, 49,1 %). ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,85 (dd, *J* = 0,9, 7,9 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 0,9, 7,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,46 (dt, *J* = 2,1, 9,5 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 2,0, 7,0, 13,3 Hz, 1H), 2,48 (td, *J* = 8,7, 13,2 Hz, 1H), 1,70 - 1,50 (m, 7H), 1,35 (qd, *J* = 7,3, 14,7 Hz, 7H), 1,23 - 1,05 (m, 6H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H).

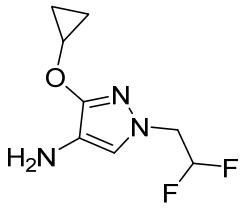
Etapa C. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-

(tributilestannil)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (320 g, 583 mmol), 4-yodo-2-(metiltio)pirimidina (161 g, 641 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (23,6 g, 20,4 mmol) en DMF (3200 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se calentó a 130 °C durante 12 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C, después se concentró bajo presión reducida para eliminar DMF y se diluyó con EtOAc (2000 ml). A continuación se añadió KF (67,81 g, 1,17 mol, 27,34 ml) en H_2O (1500 ml) a la mezcla y se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (1500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 ml x 1), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El producto se trituró con acetato de etilo:éter de petróleo (1: 2, 1200 ml) a 25 °C durante 30 min para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (180 g, 53 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,59 - 8,46 (m, 1H), 8,28 - 8,08 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,58 - 3,39 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,63 (s, 4H), 2,30 (ddd, J = 5,7, 7,8, 13,4 Hz, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{17}N_5O_3S$, 383,1; m/z encontrada, 384,0 $[M+H]^+$.

Etapa D. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. A una solución de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (130 g, 339 mmol) en THF (260 ml), acetona (260 ml), H_2O (260 ml) y MeOH (260 ml) se añadió peroximonosulfato de potasio (416 g, 678 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O enfriada con hielo (3000 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Este residuo se trituró con H_2O (2000 ml) a 25 °C durante 1,0 h. Esta

trituración se repitió dos veces. El residuo resultante se trituró adicionalmente con MeOH (700 ml) a 25 °C durante 0,5 h para proporcionar el compuesto del título que se obtuvo como un sólido blanco (190 g, 87,9 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,68 - 8,60 (m, 1H), 8,26 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,62 (ddd, J = 5,1, 7,7, 13,2 Hz, 1H), 2,31 (ddd, J = 5,8, 7,8, 13,4 Hz, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{17}N_5O_5S$, 415,1; m/z encontrada, 416,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 14. 3-Ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-amina



Etapa A. 1,4-dinitro-1*H*-pirazol. Se añadieron KNO_3 (0,89 g, 8,84 mmol), 4-nitro-1 *H*-pirazol (1,00 g, 8,84 mmol) y CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla se enfrió a 15 °C, se trató con una solución de anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (2,46 ml, 17,7 mmol) y CH_2Cl_2 (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo una atmósfera de N_2. Después de este tiempo, la mezcla de color amarillo claro se vertió en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad para dar un aceite amarillo claro. El aceite amarillo claro se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-20 % de

EtOAc/éter PET) para proporcionar 1,4-dinitro-1*H*-pirazol como un aceite amarillo (1,2 g, 86 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,97 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 1H).

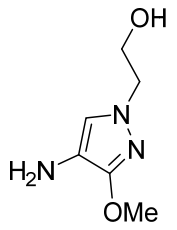
Etapa A. 3-Ciclopropoxi-4-nitro-1*H*-pirazol. Se añadió NaH (1,35 g, 33,7 mmol, 60 % en peso en aceite mineral) en porciones a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml que contenía ciclopropanol (1,96 g, 33,7 mmol) y 2-MeTHF (15 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y después se añadió gota a gota a otra solución que consistía en 1,4-dinitro-1*H*-pirazol (8,00 g, 50,6 mmol) y 2-MeTHF (15 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y después se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla gris se vertió en agua, se trató con HCl ac. (10 ml, 3,0 N) y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad para obtener un aceite amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-30 % de EtOAc/éter PET) para proporcionar 3-ciclopropoxi-4-nitro-1*H*-pirazol en forma de un aceite amarillo (1,1 g, 19 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 - 8,17 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,27 - 4,23 (m, 1H), 1,03 - 0,94 (m, 2H), 0,88 - 0,79 (m, 2H).

Etapa C. 3-Ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1*H*-pirazol. Se añadió 2-(tributilfosforanilideno) acetonitrilo (3,00 g, 12,4 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml que contenía una solución de 3-ciclopropoxi-4-nitro-1*H*-pirazol (700 mg, 4,14 mmol), 2,2-difluoroetanol (1,02 g, 12,4 mmol) y tolueno anhidro (30 ml) a temperatura ambiente bajo N_2. La mezcla roja se agitó a 60 °C durante 12 h. El recipiente de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad al vacío para dar un aceite

rojo. El aceite rojo se purificó por cromatografía de gel de sílice (20-50 % de EtOAc/éter de pet) para dar 3-ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1*H*-pirazol como un sólido rojo (500 mg, 52 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1H), 6,34 - 5,94 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 2H), 4,22 - 4,19 (m, 1H), 0,96 - 0,90 (m, 2H), 0,84 - 0,78 (m, 2H).

Etapa A. 3-Ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)pirazol-4-amina. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se añadieron 3-ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)-4-nitro-1 H-pirazol (9 g, 38,59 mmol,), EtOH (129 ml), H_2O (26 ml), Fe (10,78 g, 192,99 mmol,) y NH_4Cl (8,26 g, 154,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó durante 3 h a 70 °C. La mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (1x250 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x500 ml) y salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluido con PE/EA (1:1)) para proporcionar 3-ciclopropoxi-1- (2,2-difluoroetil) pirazol-4-amina (3,124 g, 40 %) en forma de un aceite marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,99 (s, 1H), 6,18 (tt, *J* = 55,4, 4,0 Hz, 1H), 4,27 (td, *J* = 14,8, 4,0 Hz, 2H), 4,00 (tt, *J* = 6,0, 3,3 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 0,64 (dddd, *J* = 9,6, 5,7, 2,3, 1,2 Hz, 4H). *^{19}F NMR* (282 MHz, DMSO-d_6) δ -122,30. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_8H_{11}F_2N_3O$, 203,1; m/z encontrada, 204,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 15. 2-(4-amino-3-metoxipirazol-1-il)etanol



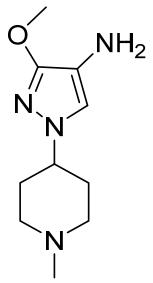
Etapa A. 1- {2- [(*terc*-butildimetilsilil) oxi]etil} -3-metoxi-4-nitropirazol. A una solución agitada de 3-metoxi-4-nitro-1 H-pirazol (10,00 g, 69,88 mmol), 2- [(*terc*-butildimetilsilil) oxi] etanol (30,81 g, 174,7 mmol) y trifenilfosfina (45,82 g, 174,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió DIAD (22,87 g, 174,7 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyó con PE/EA (10:1) para proporcionar 1-{2-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil}-3-metoxi-4-nitropirazol (11 g, 52 %) como un aceite de color amarillo claro.

Etapa B. 1- {2- [(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil} -3-metoxipirazol-4-amina. A una solución de 1- {2- [(*terc*-butildimetilsilil) oxi] etil} -3-metoxi-4-nitropirazol (11 g, 36,49 mmol) en EtOH (250 ml) se añadió Pd/C (10 %, 7,77 g) bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 500 ml. La mezcla se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó

con PE/EA (10:1) para proporcionar 1- {2- [(*terc*-butildimetilsilil) oxi] etil} -3-metoxipirazol-4-amina (8,7 g, 87,83 %) como un aceite marrón. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{12}H_{25}N_3O_2Si$, 271,2; m/z encontrada, 272 $[M+H]^+$.

Etapa C. 2-(4-Amino-3-metoxipirazol-1-il)etanol. Una solución de 1- {2- [(*terc*-butildimetilsilil) oxi] etil} -3-metoxipirazol-4-amina (8,7 g, 32,05 mmol) y TBAF (10,06 g, 38,46 mmol) en tetrahidrofurano (87 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (1:1) para proporcionar 2-(4-amino-3-metoxipirazol-1-il)etanol (2,258 g, 44,86 %) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_6H_{11}N_3O_2$, 157,1; m/z encontrada, 158 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,94 (s, 1H), 4,74 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,80 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (br, 2H).

Intermedio 16. 3-Metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)pirazol-4-amina

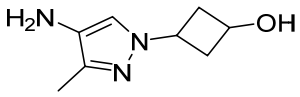


Etapa A. 4-(3-Metoxi-4-nitropirazol-1-il)-1-metilpiperidina. A una solución agitada de 3-metoxi-4-nitro-1*H-pirazol* (5 g, 34,9 mmol), trifenilfosfina (13,75 g, 52,41 mmol) y 1-metil-4-piperidinol (6,04 g, 52,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió DIAD

(10,60 g, 52,42 mmol) gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua/hielo (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x100 l) y agua (1x100 l), y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH_2Cl_2/MeOH (10:1) para proporcionar 4- (3-metoxi-4-nitropirazol-1-il) -1-metilpiperidina (3,2 g, 38,12 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{10}H_{16}N_4O_3$, 240,1; m/z encontrada, 241 $[M+H]^+$.

Etapa B. 3-Metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il) pirazol-4-amina. A una solución de 4-(3-metoxi-4-nitropirazol-1-il)-1-metilpiperidina (3,2 g, 13,31 mmol) en EtOH (40 ml) se añadió Pd/C (10 %, 0,5 g) bajo atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La mezcla se agitó durante 4 h bajo una atmósfera de hidrógeno usando globo de hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto proporcionó 3-metoxi-1- (1-metilpiperidin-4-il) pirazol-4-amina (2,25 g, 78 %) como un aceite marrón. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{18}N_4O$, 210,2; m/z encontrada, 210 $[M]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,97 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,69 (dt, *J* = 10,8, 4,6 Hz, 1H), 2,79 (dt, *J* = 11,9, 3,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97 (td, *J* = 11,6, 2,8 Hz, 2H), 1,90-1,69 (m, 4H).

Intermedio 17. 3-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)ciclobutan-1-ol



Etapa A. 3-(Benciloxi)ciclobutan-1-ol. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se añadieron 3- (benciloxi) ciclobutan-1-ona (15 g, 85,12 mmol) y MeOH (150 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. A la mezcla anterior se le añadió $NaBH_4$ (3,2 g, 84,58 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h más a 0 °C y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), la capa orgánica se lavó con salmuera (2x100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(benciloxi)ciclobutan-1-ol (12 g, 79 %) como un aceite amarillo.

Etapa B. 4-metilbencenosulfonato de 3-(benciloxi)ciclobutilo. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml se añadieron 3- (benciloxi) ciclobutan-1-ol (12 g, 67,32 mmol), DCM (120 ml), DMAP (0,82 g, 6,71 mmol) y DIEA (13 g, 100,58 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2. A la mezcla anterior se añadió TsCl (15,3 g, 80,25 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con H_2O (2x80 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Esto dio como resultado 4-metilbencenoesulfonato de 3-(benciloxi)ciclobutilo (16 g, 71,49 %) como un aceite amarillo.

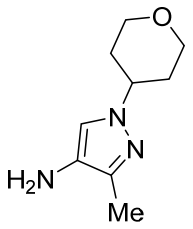
Etapa C. 1- [3-(benciloxi)ciclobutil]-3-metil-4-nitropirazol. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml se añadieron 3- (benciloxi) ciclobutilo 4-metilbencenosulfonato (16 g, 48,1 mmol), DMF (160 ml), 3-metil-4-nitro-1 H-pirazol (4,7 g, 36,97 mmol) y Cs_2CO_3 (18 g, 55,24 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de N_2. La mezcla resultante se calentó durante 3 h a 100 °C y después se

diluyó con H_2O (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (10:1-3:1) para proporcionar 1-[3-(benciloxi)ciclobutil] -3-metil-4-nitropirazol (9 g, 65 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{15}H_{17}N_3O_3$, 287,1; m/z encontrada, 288 $[M+H]^+$.

Etapa D. 3-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)ciclobutan-1-ol. A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 1-[3-(benciloxi)ciclobutil]-3-metil-4-nitropirazol (9 g, 31,32 mmol), EtOH (100 ml) y Pd/C (10 %, 4 g) a temperatura ambiente. Esta mezcla se desgasificó con H_2 tres veces. La mezcla resultante se agitó bajo H_2 a 1 atmósfera durante la noche a temperatura ambiente, después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EA (100:0-1:1) para proporcionar el producto. El producto se purificó adicionalmente mediante SFC (Columna: CHIRALPAK® IF, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, fase móvil B: MeOH (0,1 % 2M NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 100 ml/min; Gradiente: isocrática 30 % de B; Temperatura de columna (°C); 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda: 220 nm; aislar el primer pico a los 3,5 minutos; Solvente de muestra: MeOH-HPLC; Volumen de inyección: 3 ml;) para proporcionar 3-(4-amino-3-metilpirazol-1-il)ciclobutan-1-ol (2,527 g, 48,25 %) como un sólido marrón. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_8H_{13}N_3O$, 167,1; m/z encontrada, 168 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz,

DMSO-d_6) δ 6,99 (s, 1H), 5,09 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,72-4,54 (m, 1H), 4,44-4,26 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,59-2,41 (m, 2H), 2,30-2,13 (m, 2H), 1,99 (s, 3H).

Intermedio 18. 3-Metil-1-(oxan-4-il)pirazol-4-amina

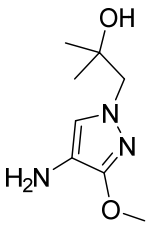


Paso A. 3-metil-4-nitro-1-(oxan-4-il)pirazol. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 1 litro se añadieron 3-metil-4-nitro-1*H*-pirazol (15 g, 118,01 mmol), oxan-4-ol (30,13 g, 295,03 mmol), THF (150 ml) y PPh_3 (77,39 g, 295,03 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se añadió DIAD (59,66 g, 295,03 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se calentó durante la noche a 60 °C. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hielo/agua (200 ml) y se extrajo con EA (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (5:1) para dar 3-metil-4-nitro-1-(oxan-4-il)pirazol (12 g, 48 %) como un aceite negro.

Etapa B. 3-Metil-1- (oxan-4-il) pirazol-4-amina. A una solución de 3-metil-4-nitro-1- (oxan-4-il) pirazol (12 g, 56,81 mmol) en EtOH (120 ml) se añadió Pd/C (10 %, 7 g) bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se

colocó una atmósfera de hidrógeno sobre la mezcla de reacción usando un globo de hidrógeno y la reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA/MeOH (95:5) para proporcionar el producto. El producto se purificó adicionalmente mediante SFC (SC 100x4,6 mm 3,0 µm, Co Solvente B: 10 % de MeOH (20 mlM NH_3), Pico 1,413 min, Flujo total: 3,0000 ml/min) para proporcionar 3-metil-1- (oxan-4-il) pirazol-4-amina (2,57 g, 24,96 %) como un sólido marrón. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_9H_{15}N_3O$, 181; m/z encontrada, 182,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01 (s, 1H), 4,08 (tt, *J* = 10,6, 5,6 Hz, 1H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,50-3,33 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,91-1,71 (m, 4H).

Intermedio 19. 1-(4-Amino-3-metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol

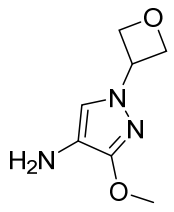


Etapa A. 1-(3-Metoxi-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol. Se añadieron 3-Metoxi-4-nitro-1 H-pirazol (2,00 g, 14,0 mmol), DMF (30 ml), 2,2-dimetiloxirano (2,02 g, 28,0 mmol) y Cs_2CO_3 (13,7 g, 41,9 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con

salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y dio un sólido blanco. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluyente de 0~ 30 % de gradiente de EtOAc/éter de pet) para proporcionar 1- (3-metoxi-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol como un sólido blanco (2,0 g, 63 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_8H_{13}N_3O_4$, 215,1; m/z encontrada, 216,1 $[M+H]^+$.

Etapa B. 1-(4-Amino-3-metoxi-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol. Pd/C (0,544 g, 10 % en peso, 0,511 mmol), 1-(3-metoxi-4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (2,20 g, 10,2 mmol) y MeOH (30 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml y la mezcla resultante se agitó bajo H_2 (15 psi) a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la almohadilla se lavó con EtOAc (100 ml) para dar un aceite viscoso casi negro. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (eluyente de 0 ~ 50 % de gradiente de EtOAc /éter PET) para proporcionar 1- (4-amino-3-metoxi-1 H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol como un sólido de jarabe azul (1850,5 mg, 96 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_8H_{15}N_3O_2$, 185,1; m/z encontrada, 186,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 6,94 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 1,01 (s, 6H).

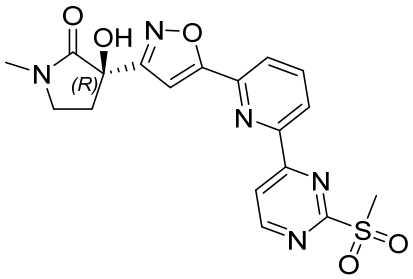
Intermedio 20. 3-Metoxi-1-(oxetan-3-il) -1*H*-pirazol-4-amina



Etapa A. 3-metoxi-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol. Se añadieron 3-Metoxi-4-nitro-1 H-pirazol (1,00 g, 6,99 mol), DMF (15 ml), 3-yodooxetano (2,57 g, 14,0 mol) y Cs_2CO_3 (6,83 g, 21,0 mol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta t.a. antes de diluirlo con agua (30 ml) y extraerlo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido amarillo, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50 % de EtOAc/éter de petróleo) para dar 3 -metoxi-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol como un sólido blanco (1,2 g, 62 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_7H_9N_3O_4$, 199,1; m/z encontrada, 200,2 $[M+H]^+$.

Etapa B. 3-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina. Se añadieron 3-Metoxi-4-nitro-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol (2,00 g, 10,0 mmol), Pd/C húmedo (1 g, 10 % de Pd, 50 % de agua) y EtOH anhidro (30 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml. La mezcla resultante se esparció con H_2 durante 3 veces y después se agitó a TA durante 4 h bajo una atmósfera de H_2 (15 Psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad al vacío para dar un aceite viscoso casi negro, que se sometió a cromatografía de gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 3-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina como un aceite viscoso casi negro (1 g, 56 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,10 - 7,04 (m, 1H), 5,25 - 5,15 (m, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,51 - 3,43 (m, 2H).

Intermedio 21. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona.



Etapa A. (*R*)-3-etinil-1-metil-3-((trimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona. A una solución de (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (15,0 g, 107,8 mmol) e imidazol (22,0 g, 323,4 mmol) en DMF (50 ml) se añadió clorotrimetilsilano (20,5 ml, 161,7 mmol) a ta. La reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en un embudo de separación con una mezcla de agua (50 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo dos veces con DCM (1x100 ml y después 1x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x50), se secaron sobre (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante FCC (eluyente: 10-70 % de EtOAc/hexanos) para dar 18,788 g (82 %) de (*R)* -3-etinil-1-metil-3-((trimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona como un aceite incoloro que solidificó tras asentarse. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{17}NO_2Si$, 211,10; m/z encontrada, 212,1 $[M+1]^+$.

Etapa B. (*R*)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il)-3-oxoprop-1-in-1-il)-1-metil-3-((trimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona. A una solución de (*R*) -3-etinil-1-metil-3-((trimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (16,4 g, 77,6 mmol) en THF (275 ml) a -20 °C se añadieron DIPEA (26,7 ml, 155,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,72 g, 5 mol %), y CuI (739 mg,

5 mol %). La mezcla se agitó varios minutos mientras el matraz se purgaba con una corriente de N_2. Se añadió una solución del cloruro de ácido, cloruro de 6-cloropicolinoilo (19,1 g, 108,6 mmol), en THF (25 ml) a través de una jeringa a -20 °C. La reacción se calentó hasta 0 °C y se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción era una suspensión agitada de precipitado. Se añadió DIPEA adicional (7 ml), y la mezcla de reacción se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice de 1 in en un embudo de vidrio sinterizado eluyendo con THF hasta que el producto se eluyó completamente del tapón. El producto que contenía filtrado se concentró provocando la precipitación de sólidos oscuros finos. El material se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas. El filtrado que contenía el producto se concentró y se purificó por FCC (eluyente: 30-70 % de EtOAc/hexano) para dar 4,72 g de un aceite marrón oscuro que era una mezcla de la silil-lactama de partida y el producto deseado en una relación molar de 40:60. Esta mezcla es 76 % en peso (*R*)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il) -3-oxoprop-1-in-1-il)-1-metil-3-((trimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona dando un rendimiento de 3,59 g (13 %) del producto deseado. La mezcla se usó como tal en la etapa siguiente. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{19}ClN_2O_3Si$, 350,08; m/z encontrada, 351,1 $[M+1]^+$.

Etapa C. (*R*)-3-(5-(6-cloropiridin-2-il)isoxazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. La mezcla de la etapa anterior que contiene (*R*)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il)-3-oxoprop-1-in-1-il)-1-metil-3-((trimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-ona (3,59 g, 10,2 mmol) se agitó en THF (100 ml) a ta mientras se añadieron NaN_3 (4,0 g, 61,4 mmol), AcOH (3,5 ml, 61,4 mmol) y Et_3N (0,57 ml, 4,1 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante la noche. Se añadió una solución 1,0 M de TBAF en THF (30,7 ml, 30,7 mmol), y la mezcla se dejó agitar durante la noche para completar la eliminación del grupo sililo. La mezcla de reacción se vertió en

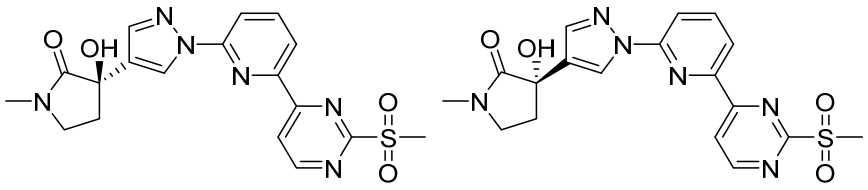
carbonato sódico acuoso (10,8 g de Na_2CO_3, 102 mmol, en 110 ml de agua) y se agitó 10 min. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar el producto como un aceite de color marrón oscuro. El material se purificó mediante FCC (eluyente: 0-25 % de MeOH en 1:1 de EtOAc/hexano). El producto deseado se aisló en una mezcla de 1,36 g con el material de partida de lactama desililado con una relación molar 83:17 de producto/lactama de partida. La mezcla de producto fue 91 % en peso (*R*)-3-(5-(6-cloropiridin-2-il) isoxazol-3-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona dando un rendimiento de 1,24 g (41 %) del producto deseado. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{12}ClN_3O_3$, 293,06; m/z encontrada, 294,1 $[M+1]^+$.

Etapa D. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona. La mezcla que contiene (*R*)-3-(5-(6-cloropiridin-2-il)isoxazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (1,2 g, 4,1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (330 mg, 7 mol %) y DMF (16 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml. El matraz se tapó con un tabique y se purgó con N_2 durante 15 min. Se añadió el estanano, 2-(etiltio)-4-(tributilestannil)pirimidina (1,53 ml, 4,5 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante la noche. El análisis de LCMS mostró una conversión casi completa del cloruro de piridilo de partida. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una mezcla bifásica de EtOAc (60 ml) y KF acuoso (1,2 g KF/60 ml de agua), y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas con exceso de EtOAc. El EtOAc se retiró parcialmente *al vacío*, y la mezcla bifásica restante se vertió en un embudo de separación y se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4)

y se concentraron para dar el producto en DMF residual. El material se purificó primero mediante FCC (eluyente: 0-10 % de MeOH/DCM), lo que dio separación parcial. Las fracciones mixtas se combinaron y se purificaron de nuevo por FCC (eluyente: 0-100 % 5 % de MeOH en TBME/DCM). Todas las fracciones puras se combinaron para dar (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3- (5-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona (0,65 g, 41 %) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{17}N_5O_2S$, 383,11; m/z encontrada, 384,1 $[M+1]^+$.

Etapa E. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona (0,2 g, 0,52 mmol) se colocaron en un matraz de 25 ml y se disolvieron en acetona (1,7 ml), agua (1,7 ml), THF (1,7 ml) y MeOH (1,7 ml). A esta mezcla se le añadió peroximonosulfato potásico (0,96 g, 1,6 mmol), y la mezcla transparente resultante se agitó 12 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción blanca se añadió agua helada (10 ml) y se dejó agitar 10 minutos antes de que el sólido se filtrara, se enjuagara con agua adicional (20 ml), y se secó bajo presión reducida para producir un sólido blanco que se usó sin purificación adicional (0,16 g). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{17}N_5O_5S$ 415,1 *m/z* encontrada 415,8 $[M+H]^+$.

Intermedio 22 e Intermedio 23. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2 -ona y (*S*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il) pirrolidin-2-ona.



Etapa A. 2-Cloro-6-(4-yodo-1*H*-pirazol-1-il)piridina. La siguiente reacción se llevó a cabo en cinco lotes. 4-yodo-1*H*-pirazol (200 g, 1,03 mol) y DMF (4000 ml) se añadieron a un matraz de 5000 ml, que se cargó con 2,6-dicloropiridina (381 g, 2,58 mol) y Cs_2CO_3 (1,01 kg, 3,09 mol). Esta mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc. Después, el filtrado se diluyó con H_2O (8000 ml) y se extrajo con MTBE (5000 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (5000 ml x 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se trituró con éter de petróleo: acetato de etilo = 2: 1 (2000 ml) a 25 °C durante 1 h para proporcionar 2-cloro-6-(4-yodo-1*H*-pirazol-1-il)piridina (1,04 kg, 3,10 mol, 60 %, 91,0 % de pureza) como un blanco sólido. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_8H_5ClIN_3$ 304,9 m/z, m/z encontrada 305,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,06 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H).

Etapa A. 3-(1-(6-cloropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A una solución de 2-cloro-6-(4-yodo-1 H-pirazol-1-il)piridina (1000 g, 3,27 mol,) en THF (15000 ml) se añadió *i*PrMgCl-LiCl (1,30 M, 2,64 l) a 0 °C bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió 1-metilpirrolidina-2,3-diona (314 g, 2,78 mol) disuelta en THF (5000 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante otras 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl (acuoso saturado,

10 l) a 0 °C y se extrajo con 15000 ml de EtOAc (5000 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5000 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petroleo/ acetato de etilo = 1/ 1 a 0/1) para proporcionar 3-(1-(6-cloropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (330 g, 1,07 mol, 32 %, 95,0 % de pureza) como un sólido amarillo LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{13}H_{13}ClN_4O_2$ 292,1 m/z, encontrada 293,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,26 - 2,17 (m, 1H).

Etapa C. 3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(tributilestannil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona. Una mezcla de 3-(1-(6-cloropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (280 g, 956 mmol), $(SnBu_3)_2$ (1,11 kg, 1,91 mol, 956 ml), LiCl (202 g, 4,78 mol), Cy_3P (26,8 g, 95,6 mmol, 31,0 ml), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (33,5 g, 47,8 mmol) en 1,4-dioxano (2500 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se calentó a 110 °C durante 36 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con H_2O (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (Eluyente de gradiente de 0 - 46 % de acetato de etilo/ éter de petróleo) para proporcionar 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(tributilestannil)piridin-2-il)-1 *H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona (225 g, 411 mmol, 42 %) como un aceite amarillo. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{40}N_4O_2Sn$ 548,1 m/z, encontrada 549,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (s, 1H), 7,76 - 7,68

(m, 2H), 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,41 - 3,25 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,54 - 2,40 (m, 2H), 1,63 - 1,46 (m, 7H), 1,37 - 1,23 (m, 7H), 1,14 - 1,03 (m, 6H), 0,85 (t, *J* = 7,3 Hz, 10H).

Etapa D. Enantiómeros (*R*) y (*S*) de 3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4- il)pirrolidin-2-ona. Una mezcla de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(tributilestannil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona (200 g, 365 mmol), 4-yodo-2-(metiltio)pirimidina (101 g, 401 mmol) y $Pd(PPh)_4$ (14,7 g, 12,7 mmol, 0,035 eq) en DMF (1600 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se calentó a 120 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C y se diluyó con EtOAc (3000 ml). Se añadió KF (42,2 g) en H_2O (800 ml) a la mezcla y se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (1500 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 ml x 1), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Éste después se trituró con EtOAc (500 ml) a 25 °C durante 60 min para proporcionar (R,S)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-ilo.)pirrolidin-2-ona (90 g) como un sólido amarillo. Los enantiómeros (*R*) y (*S*) de (*R,S*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metiltio) pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona se separaron por SFC (DAICEL CHIRALPAK AS (250 mlm×50 mlm, 10 µm); fase móvil: 65 % [0,1 % de NH_3H_2O en EtOH], 35 % de CO_2) para proporcionar dos picos de elución. El segundo pico de elución se denominó enantiómero 1 de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{18}N_6O_2S$ 382,1 m/z, encontrada 383,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 - 8,80 (m, 2H), 8,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,23 - 8,20

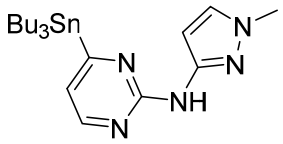
(m, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,42 (br dd, *J* = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 3,39 -3,35 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H). El primer pico de elución (tiempo de retención = 2,25 min) se designó como enantiómero 2 de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metiltil)pirimidin-4-il) piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il) pirrolidin-2-ona (39,0 g, 98,9 mmol, 97,0 % de pureza) y se obtuvo como un sólido blanco. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{18}N_6O_2S$ 382,1 m/z, encontrada 383,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 - 8,80 (m, 2H), 8,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,42 (dd, *J* = 4,5, 8,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H).

Etapa E: A una solución del enantiómero 1 de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il) pirrolidin-2-ona (33,0 g, 86,2 mmol) a una mezcla de THF (495 ml)/acetona (495 ml)/H_2O (495 ml) se añadió peroximonosulfato de potasio (159,14 g, 258 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó después con H_2O (1500 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (1500 ml × 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1000 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. Este residuo se trituró con H_2O (500 ml) a 25 °C durante 1 h y después se aisló. Después, este producto aislado se trituró una segunda vez con MeOH (500 ml) a 25 °C durante 1 h para proporcionar el enantiómero 1 de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 22, 29,0 g, 66,4 mmol, 77 %, 95,0 % de pureza) como un sólido blanco. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{18}N_6O_4S$ 414,1

m/z, encontrada 415,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,02 (br s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 1H).

Etapa F: Enantiómero 2 de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 23) se preparó de manera análoga al Intermedio 22 usando el enantiómero 2 de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2- il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona (preparada en la Etapa D) en lugar del enantiómero 1 de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{18}N_6O_4S$ 414,1 m/z, encontrada 415,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,59 (ddd, *J* = 4,6, 7,6, 12,7 Hz, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H).

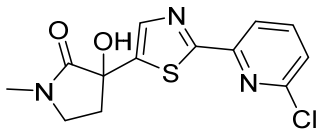
Intermedio 24. *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina.



4-Cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina (300 mg, 1,43 mmol, Ejemplo 25, Etapa B), LiCl (364 mg, 8,59 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexabutildistanano (1,79 g, 3,09 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron a un matraz de 50 ml equipado con un

condensador de reflujo. La mezcla resultante se purgó con N_2 tres veces y después se trató con $Pd_2(dba)_3$ (66 mg, 0,072 mmol) y triciclohexilfosfina (40 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se purgó con N_2 otras tres veces y después se calentó a 120 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, el recipiente de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar gradualmente a t.a. La mezcla de reacción se inactivó con KF (30 mL), agitado durante 1 h, y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad al vacío para dar un sólido marrón. El sólido se sometió a cromatografía de gel de sílice (0-30 % de EtOAc /éter de pet) para dar *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina como un sólido blanco (350 mg, 53 %). MS (ESI^+): m/z = 466,0.

Intermedio 25. 3-(2-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona

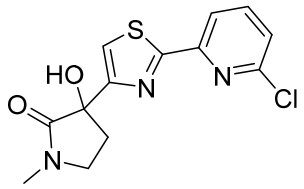


Etapa A. 3-(2-bromotiazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Se añadieron 2,5-dibromotiazol (2,8 g, 11,5 mmol) y THF anhidro (30 ml) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml y la mezcla se enfrió a -78 °C. Después se añadió *i*-PrMgCl•LiCl (9,5 ml, 1,3 M en hexano, 12,4 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y después se añadió 1-metilpirrolidina-2,3-diona (1,0 g, 8,8 mmol) en THF (10 ml) gota a gota a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 16 h con

calentamiento gradual hasta la temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar un aceite marrón. El aceite se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc /éter de pet) para dar 3-(2-bromotiazol-5-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un aceite amarillo (560 mg, 19 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_8H_9BrN_2O_2S$ 276,0 m/z, encontrada 276,9 $[M+1]^+$.

Etapa B. 3-(2-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. 3-(2-Bromotiazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (560 mg, 2,0 mmol), 1,4-dioxano (8 ml), H_2O (2 ml), 2-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (580 mg, 2,4 mmol) y K_2CO_3 (590 mg, 6,0 mmol) se añadieron a un matraz de 10 ml purgado con nitrógeno y se cargó con $Pd(dppf)Cl_2$ (150 mg, 0,21 mmol). La mezcla resultante se purgó con N_2 durante 3 min y después se calentó a 90 °C durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a t.a., se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar un aceite marrón. Después, el aceite se sometió a cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc /éter de pet) para dar 3-(2-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido amarillo (180 mg, 20 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{13}H_{12}ClN_3O_2S$ 309,0 m/z, encontrada 309,8 $[M+1]^+$.

Intermedio 26. 3-(2-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A. 6-cloropiridina-2-carbotioamida. Se añadieron 6-cloropicolinamida (1,0 g, 6,4 mmol) y THF (20 ml) a un matraz de 40 ml purgado con nitrógeno, y se cargaron con reactivo de Lawesson (1,3 g, 3,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se sometió después a cromatografía de gel de sílice (0-35 % de EtOAc/éter de pet) para dar 6-cloropiridin-2-carbotioamida como un sólido amarillo (1 g, 90 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_6H_5ClN_2S$ 172,0 m/z, encontrada 172,7 $[M+1]^+$.

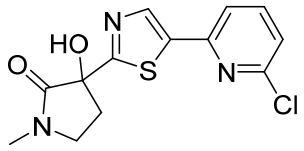
Etapa B. 3-(1-Etoxivinil)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Etoxieteno (12,0 ml, 125 mmol) y THF (50 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml, secado en horno y purgado con nitrógeno, que posteriormente se enfrió a -72 °C y se trató la mezcla resultante con t-BuLi (40 ml, 1,3 M en pentano, 52 mmol), en porciones durante 5 min. La mezcla se calentó a 0 °C y se agitó hasta que el color de la solución se volvió amarillo pálido. Después de esto, se añadió 1-metilpirrolidina-2,3-diona (2,00 g, 17,7 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 1 h a -72 °C y después durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con H_2O (60 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad *al vacío* para dar un aceite amarillo. El aceite se sometió

entonces a cromatografía de gel de sílice (0-80 % de EtOAc/éter de pet) para dar 3-(1-etoxivinil)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un aceite amarillo (400 mg, 12 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_9H_{15}NO_3$ 185,1 m/z, encontrada 186,2 $[M+1]^+$.

Etapa C. 3-(2-Bromoacetil)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Se añadieron 3-(1-etoxivinil)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (370 mg, 2,00 mmol) y acetona/H_2O = 9:1 (5 ml) a un matraz de 40 ml purgado con nitrógeno, y cargado con NBS (370 mg, 2,1 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (20 ml) y después se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar 3-(2-bromoacetil)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un aceite amarillo (330 mg). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_7H_{10}BrNO_3$ 235,0 m/z, encontrada 235,6 $[M+1]^+$.

Etapa D. 3-(2-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Se añadieron 3- (2-Bromoacetil) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (330 mg, 1,4 mmol) y EtOH (7 ml) a un matraz de 40 ml, y se cargaron con 6-cloropiridin-2-carbotioamida (270 mg, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1,5 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H_2O (20 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se sometió entonces a cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc /éter de pet) para dar 3- (2- (6-cloropiridin-2-il) tiazol-4-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido amarillo (270 mg, 57 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{13}H_{12}ClN_3O_2S$ 309,0 m/z, encontrada 309,9 $[M+1]^+$.

Intermedio 27. 3-(5-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



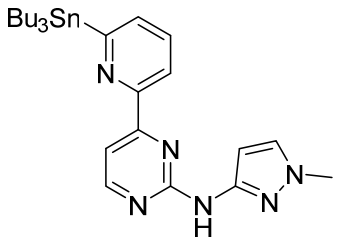
Etapa A. 3-hidroxi-1-metil-3-(tiazol-2-il) pirrolidin-2-ona. Se añadieron 2-bromotiazol (1,0 ml, 11 mmol) y THF anhidro (20 ml) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml que se enfrió a -78 °C, después se añadió gota a gota *i*-PrMgCl•LiCl (8,80 ml, 1,3 M en hexano, 11,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min y después se añadió gota a gota 1-metilpirrolidina-2,3-diona (1,00 g, 8,8 mmol) en THF (10 ml) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad para obtener un aceite amarillo. El aceite se sometió después a cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc /éter de pet) para dar 3-hidroxi-1-metil-3- (tiazol-2-il)pirrolidin-2-ona (460 mg, 25 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_8H_{10}N_2O_2S$ 198,1 m/z, encontrada 199,0 $[M+H]^+$.

Etapa B. 3-(5-bromotiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. 3-hidroxi-1-metil-3- (tiazol-2-il) pirrolidin-2-ona (500 mg, 2,52 mmol), NBS (500 mg, 2,8 mmol) y ACN (15 ml) se añadieron a un matraz de 40 ml y la mezcla resultante se calentó durante 16 h a 40 °C. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a sequedad al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se sometió después a cromatografía de gel de sílice

(0-100 % de EtOAc /éter de pet) para dar 3- (5-bromotiazol-2-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (530 mg, 69 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_8H_9BrN_2O_2S$ 276,0 m/z, encontrada 276,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,35 - 6,69 (m, 1H), 3,48 - 3,43 (m, 1H), 3,56 - 3,32 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,50 (br s, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H).

Etapa C. 3-(5-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-2-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. 3-(5-Bromotiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (450 mg, 1,6 mmol), 2-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (790 mg, 3,3 mmol), K_2CO_3 (680 mg, 4,9 mmol) y 1,4-dioxano/H_2O (4:1) (20 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml, que posteriormente se evacuó y se rellenó con argón (x3), después se trató con $Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg, 0,18 mmol) y la mezcla resultante se calentó durante 16 h a 110 °C. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar un sólido marrón. El sólido se sometió entonces a cromatografía de gel de sílice (0-10 % MeOH/DCM) para dar 3-(5-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-2-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (420 mg, 61 %) como un sólido negro. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{13}H_{12}ClN_3O_2S$ 309,0 m/z, encontrada 310,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 28. *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(6-(tributilestannil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina.

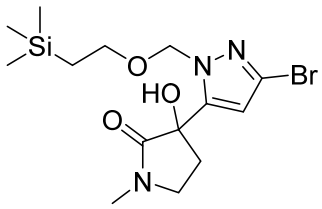


Etapa A. 4-(6-Bromopiridin-2-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina. *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 24, 4,66 g, 10 mmol), 2,6-dibromopiridina (2,8 g, 12 mmol), TEA (2,8 ml, 20 mmol) y tolueno (50 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se cargaron con $Pd(PPh_3)_4$ (1,2 g, 1,0 mmol). La mezcla se roció con Ar durante 5 minutos y después se calentó a 120 °C durante 16 horas. El recipiente de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar gradualmente a t.a. Después la reacción se diluyó con agua (80 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar un sólido amarillo. Después, el sólido amarillo se sometió a cromatografía de gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 4-(6-bromopiridin-2-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il) pirimidin-2-amina (2,28 g, 43 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{13}H_{11}BrN_6$ 330,0 m/z, encontrada 333,1 $[M+H]^+$.

Etapa B. *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(6-(tributilestannil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina. 4-(6-Bromopiridin-2-il) -*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina (2,0 g, 6,0 mmol), LiCl (1,5 g, 35 mmol) y 1,4-dioxano (50 ml) se añadieron a un matraz de 250 ml equipado con un condensador de reflujo y cargado con 1,1,1,2,2,2-hexabutildistanano (5,83 g, 10,1 mmol). La mezcla resultante se purgó con N_2 tres veces y después se trató con $Pd_2(dba)_3$ (273 mg, 0,298 mmol) y triciclohexilfosfina

(167 mg, 0,596 mmol). La mezcla resultante se purgó nuevamente con N_2 tres veces y después se calentó a 120 °C durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a t.a. y se inactivó con KF saturado (20 ml), y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó después con agua (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3), y los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad *al vacío* para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se sometió después a cromatografía de gel de sílice (0-50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar *N*-(1-metil-1*H*-*pirazol*-*3*-*il*)-4- (6-(tributilestannil)piridin-2-il) pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (1,26 g, 37 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{38}N_6Sn$ 542,22 m/z, encontrada 543,15 $[M+H]^+$.

Intermedio 29. 3-(3-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.

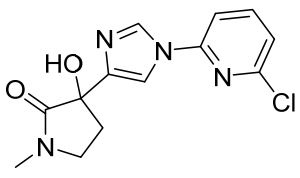


Etapa A. 3,5-Dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol. 3,5-dibromo-1*H*-pirazol (8,0 g, 35 mmol), TEA (7,4 ml, 53 mmol) y DCM (100 ml) se añadieron a un matraz de 250 ml. SEM-Cl (8,8 ml, 50 mmol) se añadió a la mezcla. Después de agitar a ta durante 30 minutos, la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro, que después se sometió a HPLC (columna

Xtimate C18, 10 µm, 150 x 40 mm; 65-95 % de ACN/agua con 0,04 % de $NH_3•H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3*)* para dar, después de la liofillización, 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil) -1 H-pirazol (6,1 g, 48 %) como un aceite incoloro. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_9H_{16}Br_2N_2OSi$ 353,94 m/z, encontrada 354,9 $[M+H]^+$.

Etapa B. 3-(3-Bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Tetrahidrofurano (30 ml) y 3,5-dibromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol (6,0 g, 17 mmol) se añadieron a un matraz de tres bocas de 250 ml purgado con N_2. La mezcla se enfrió hasta - 72 °C. Se añadió *n*-butillitio (7,41 ml, 2,5 M en hexano, 18,5 mmol) gota a gota a la mezcla. La mezcla se agitó a -72 °C durante 30 minutos, se trató con una solución que consistía en 1-metilpirrolidina-2,3-diona (2,29 g, 20,2 mmol) y THF (50 ml), y después se agitó a -72 °C durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla se inactivó con H_2O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón, que se sometió a HPLC (columna Xtimate C18, 10 µm, 150 x 40 mm; 40-70 % (v/v) de ACN/agua (0,05 % de $NH_3•H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3)) para dar, después de la liofillización, 3-(3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido blanco (3,2 g, 49 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{14}H_{24}BrN_3O_3Si$ 389,1 m/z, encontrada 390,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 30. 3-(1-(6-cloropiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.

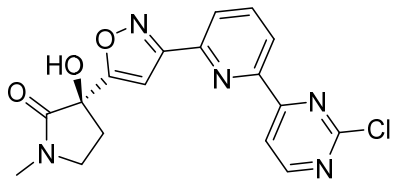


Etapa A. 2-Cloro-6-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il)piridina. Una mezcla de 4-yodoimidazol (1,0 g, 5,2 mmol), 2,6-dicloropiridina (1,91 g, 12,9 mmol), carbonato de cesio (5,04 g, 15,5 mmol) y DMA (20 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se vertió en 150 ml de agua dando como resultado la formación de un precipitado. El precipitado se recolectó por filtración al vacío y se lavó con agua. La torta del filtro se recogió y se purificó mediante FCC (sílice, 40-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-cloro-6-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il)piridina (685 mg, 43 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,40 (m, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 306,0.

Etapa B. 3-(1-(6-cloropiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A una solución de 2-cloro-6-(4-yodo-1*H*-imidazol-1-il)piridina (540 mg, 1,768 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,36 ml, 1,3 M en THF, 1,77 mmol) gota a gota durante 2 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y después se añadió 1-metilpirrolidina-2,3-diona (220 mg, 1,94 mmol) como un sólido en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 50 minutos y después se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl, agua, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por FCC (sílice, 0-10 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar 3- (1-(6-cloropiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (81 mg,15,6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H),

4,61 (s, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,84 - 2,71 (m, 1H), 2,48 - 2,29 (m, 1H). LCMS (ESI^+): m/z = 293,1.

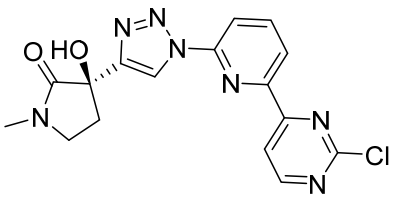
Intermedio 31. (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



Una solución de TMPMgCl•LiCl (1,00 M en THF, 813 ml, 813 mmol) se enfrió en un baño de EtOH de hielo seco. Se añadió gota a gota una solución de 2-cloropirimidina (84,6 g, 739 mmol) en THF (1000 ml) durante 2 h mediante embudo de presión constante. La solución resultante se agitó en un baño de EtOH de hielo seco durante 2 h más. Se añadió $ZnCl_2$ (1,00 M en THF, 1,11 l, 1,11 mol) con un embudo de presión constante durante 2 h. Después la mezcla se calentó lentamente a 25 °C y se agitó durante 12 h. La solución resultante se añadió mediante un embudo de presión constante durante 6 h a otro matraz que contenía (*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (de la Etapa A en la preparación del Intermedio 13, 100 g, 295,72 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (42,7 g, 36,9 mmol) y THF (800 ml) a 60 °C. La mezcla resultante se agitó durante una hora adicional. La reacción se enfrió a 25 °C, se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (4000 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2000 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con MeOH

(500 ml) a 25 °C durante 12 h. La reacción se llevó a cabo por ocho lotes. (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (670 g, 1,78 mol, 61,0 %) se obtuvo como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,50 - 8,43 (m, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,57 - 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,62 (ddd, *J* = 5,1, 7,8, 13,2 Hz, 1H), 2,30 (ddd, *J* = 5,8, 7,8, 13,4 Hz, 1H), 1,98 (s, 1H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 371,9.

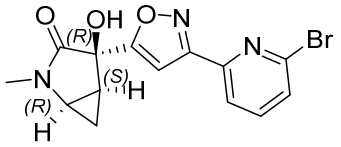
Intermedio 32. (*R*)-3-(1-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidina -2-ona



(*R*)-3-(1-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidina -2-ona. A una solución agitada de 2-cloropirimidina (103 g, 899 mmol) en tetrahidrofurano (1200 ml) se añadió TMPMgCl•LiCl (1,0 M en THF, 1174 ml) gota a gota a -72 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a -72 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se añadió gota a gota cloruro de zinc (1927 ml, 1349 mmol, 0,7 M en THF) a -72 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una solución de (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il) -1*H* -1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (152 g, 450 mmol, Intermedio 51) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (52 g, 45 mmol) en tetrahidrofurano (1500 ml) se añadió a

la mezcla anterior gota a gota a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción final se agitó durante 1 h a 60 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (3 l) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 1 l) y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, elución con CH2Cl2/MeOH (20:1), para proporcionar (3*R*)-3-{1-[6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il] -1,2,3-triazol-4-il}-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (126,1 g, 75 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR: (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11-8,98 (m, 2H), 8,64 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 5,8, 2,8 Hz, 1H), 8,40-8,31 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,50 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,91-2,69 (m, 4H), 2,29 (dt, *J* = 13,4, 6,9 Hz, 1H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 372.

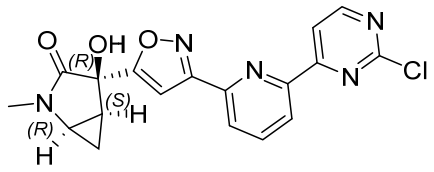
Intermedio 33. (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona



Una solución de cloruro de (*Z*)-6-bromo-*N*-hidroxipicolinimidoilo (Intermedio 4, 1 g, 4,2 mmol), (1*R*,4*R*,5*S*)-4-etinil-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona (0,8 g, 5,1 mmol), $NaHCO_3$ (1 g, 12,7 mmol), EtOAc (4,2 ml, 0,2 M, 0,83 mmol) y agua (destilada, 0,83 ml, 1,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La

mezcla de reacción se diluyó con 70 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3x70 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se purificó vía FCC (12 g de sílice, 0-15 % de EtOAc en hexanos) para producir (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona (846,9 mg, 57 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 – 8,00 (m, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,06 – 7,04 (m, 1H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 3,17 – 3,13 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,17 – 2,11 (m, 1H), 1,10 – 1,05 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 351,9.

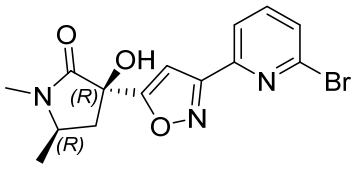
Intermedio 34. (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona.



Una solución de (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan- 3-ona (Intermedio 33, 75 mg, 0,2 mmol), 2-cloro-4-(tributilestannil)pirimidina (100 mg, 0,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmol), DMF (1 ml, 14,5 mmol) y cloruro de litio (11 mg, 0,26 mmol) se sometió a irradiación con microondas bajo una atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y agua y se agitó vigorosamente con fluoruro de potasio (17 mg, 0,26 mmol) durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración antes de transferir la mezcla a

un embudo de separación para la extracción acuosa con EtOAc (3x75 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó vía FCC (4 g de sílice, 0-100 % de acetato de etilo en hexanos) para producir (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il) piridin-2-il) isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona (35 mg, 43 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 8,24 – 8,23 (m, 1H), 8,22 – 8,20 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,46 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,11 – 2,06 (m, 1H), 0,98 – 0,94 (m, 1H), 0,85 – 0,81 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 383,2.

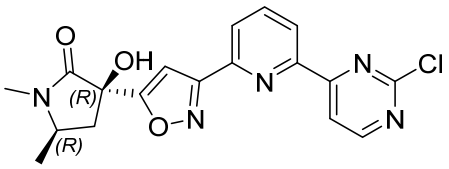
Intermedio 35. (3*R*,5*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1,5-dimetilpirrolidin-2-ona.



Una solución de cloruro de (*Z*)-6-bromo-*N*-hidroxipicolinimidoilo (Intermedio 4, 196 mg, 0,832 mmol), (3*R*,5*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1,5-dimetilpirrolidin-2-ona (153 mg, 1 mmol), $NaHCO_3$ (210 mg, 2,5 mmol), EtOAc (1 ml, 0,2 M, 0,2 mmol) y agua (destilada, 1 ml, 2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó en 70 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se purificó mediante FCC (12 g de sílice, EtOAc al 0-15 % en

hexanos) para producir (3*R*,5*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1,5-dimetilpirrolidin-2-ona (163 mg, 56 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (dd, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 7,92 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,67 (h, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,83 – 2,80 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,88 (dd, *J* = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 351,9.

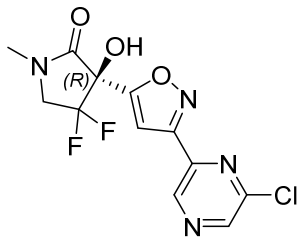
Intermedio 36. (3*R*,5*R*)-3-(3-(6-(2-Cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1,5-dimetilpirrolidin-2-ona.



Una solución de (3*R*,5*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1,5-dimetilpirrolidin-2-ona (Intermedio 35, 415 mg, 1,18 mmol), 2-cloro-4-(tributilestannil)pirimidina (580 mg, 1,4 mmol), Pd(PPh3)4 (68 mg, 0,059 mmol), DMF (5 ml, 65 mmol) y cloruro de litio (60 mg, 1,4 mmol) se sometió a irradiación con microondas bajo una atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 1 hora. Se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y agua y se agitó vigorosamente con fluoruro de potasio (16 mg, 0,3 mmol) durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración antes de transferir la mezcla a un embudo separador para la extracción acuosa con (3x75 ml) de EtOAc y agua (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se purificó vía FCC (4 g de sílice, 0-100 % acetato de etilo

en hexanos) para producir (3*R*,5*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1,5-dimetilpirrolidin-2-ona (213 mg, 47 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 5,5, 3,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,70 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,92 (dd, *J* = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 385,3.

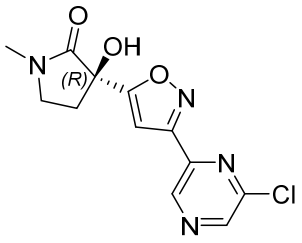
Intermedio 37. (*R*)-3-(3-(6-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



Una solución de cloruro de (*Z*)-6-cloro-*N*-hidroxipirazina-2-carbimidoilo (Intermedio 39, 100 mg, 0,5 mmol), (3*R*)-3-etinil-4,4-difluoro-3-hidroxi-1- metilpirrolidin-2-ona (145 mg, 0,828 mmol), $NaHCO_3$ (131 mg, 1,56 mmol), EtOAc (2,6 ml, 0,52 mmol) y agua destilada (0,26 ml, 0,52 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó en 40 ml de aguay se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se purificó mediante FCC (4 g de sílice, 0-15 % de MeOH en DCM) para producir (*R*)-3-(3-(6-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4- difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (182 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)

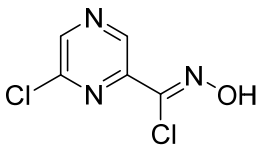
δ 9,26 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,02 (dd, *J* = 12,9, 11,7 Hz, 3H), 3,82 – 3,77 (m, 5H), 2,96 (s, 3H). MS (ESI^+): m/z = 331,0.

Intermedio 38. (*R*)-3-(3-(6-Cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



Una solución de cloruro de (*Z*)-6-cloro-*N*-hidroxipirazina-2-carbimidoilo (Intermedio 39, 100 mg, 0,5 mmol), (3*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2- uno (145 mg, 1 mmol), $NaHCO_3$ (131 mg, 1,5 mmol), EtOAc (2,6 ml, 0,5 mmol) y agua (destilada, 0,26 ml, 0,5 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó en 40 ml de aguay se extrajo con acetato de etilo (3x40 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se purificó vía FCC (4 g de sílice, 0-15 % de MeOH en DCM). El material aislado fue una mezcla 1:1 del material de partida alquino y (*R*)-3-(3-(6-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (81 mg, 53 %) y se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 3H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 2,84 (s, 3H). MS (ESI^+): m/z = 295,0.

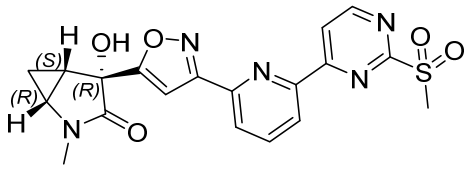
Intermedio 39. Cloruro de (*Z*)-6-cloro-*N*-hidroxipirazina-2-carbimidoilo.



Etapa A. (*E*)-6-cloropirazina-2-carbaldehído oxima. Una solución de 6-cloropirazina-2-carbaldehído (1000 mg, 7 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (536 mg, 7,7 mmol), EtOH (23 ml, 7 mmol) y acetato de sodio (1150 mg, 14 mmol) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 75 ml de agua y se lavó con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido marrón (1070 mg, 97 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 158,0.

Etapa B. Cloruro de (*Z*)-6-cloro-*N*-hidroxipirazina-2-carbimidoilo. Una solución de (*E*)-6-cloropirazina-2-carbaldehído oxima (1 g, 7 mmol), N-clorosuccinimida (1060 mg, 8 mmol) y DMF (16 ml, 206 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción cambió de color de marrón a un naranja brillante. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir un sólido naranja, cloruro de *(Z)*-6-cloro-*N*-hidroxipirirazin-2-carbimidoilo (950 mg, 75 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,25 (s, 1H), 9,08 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 193,9.

Intermedio 40. (1*R*,4*R*,5*S*)-4-Hidroxi-2-metil-4-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-2 -azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona.

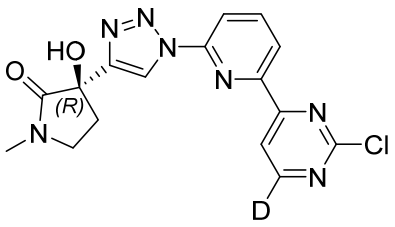


Etapa A.(1*R*,4*R*,5*S*)-4-Hidroxi-2-metil-4-(3-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-2 -azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona Una mezcla de (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan- 3-ona (Intermedio 33, 500 mg, 1,4 mmol), 2-(metiltio)-4-(tributilestannil)pirimidina (771 mg, 1,9 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (83 mg, 0,07 mmol), DMF (5 ml, 65 mmol) y cloruro de litio (73 mg, 1,7 mmol) se sometió a irradiación con microondas bajo una atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y agua y se agitó vigorosamente con fluoruro de potasio (166 mg, 2,86 mmol) durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración antes de transferir la mezcla a un embudo separador para la extracción acuosa con (3x75 ml) de EtOAc y agua (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Después, el producto se purificó mediante FCC (12 g de sílice, 0-100 % de EtOAc en hexanos) para producir (1*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(3-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona (187 mg, 33 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,57 – 8,53 (m, 1H), 8,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,21 – 8,19 (m, 2H), 7,63 – 7,61 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,67 (s,

1H), 3,46 – 3,43 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,11 – 2,06 (m, 1H), 0,99 – 0,94 (m, 1H), 0,84 – 0,81 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 396,0.

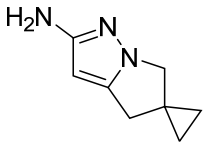
Etapa B. (1*R*,4*R*,5*S*)-4-Hidroxi-2-metil-4-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-2 -azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona. Una mezcla de (1*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(3-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona (187 mg, 0,47 mmol), peroximonosulfato de potasio (872 mg, 1,42 mmol), acetona (1 ml, 13 mmol), agua (destilada, 1 ml, 55 mmol) y MeOH (1 ml, 24 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua y se agitó durante 10 minutos. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó para producir (1*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-2 -azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona (112 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 5,0, 3,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,48 – 3,44 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,13 – 2,07 (m, 1H), 1,00 – 0,95 (m, 1H), 0,86 – 0,83 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 428,0.

Intermedio 41. (*R*)-3-(1-(6-(2-cloropirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi -1-metilpirrolidin-2-ona.



Una mezcla de 2-cloropirimidina-4,6-d_2 (250 mg, 2,15 mmol, Intermedio 49) y THF (2 ml) se enfrió a -72 °C y después TMPMgCl•LiCl (2,5 ml, 2,5 mmol, 1 M en THF). Después de 2 h, la mezcla resultante se trató con $ZnCl_2$ (5,0 ml, 3,5 mmol, 0,7 M en THF). Por separado, (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 51, 210 mg, 0,621 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (60 mg, 0,052 mmol), THF (5 ml) se calentaron durante 1 h a 60 °C. Después se combinaron las dos soluciones y se calentaron a 60 °C durante 1 h, se enfriaron a ta, se diluyeron con agua (30 ml) y se extrajeron con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar un sólido amarillo. Después, el sólido amarillo se sometió a FCC (0-100 % de EA/éter de petróleo) para dar (*R*)-3-(1-(6-(2-cloropirimidin-4-il-6-d)piridin-2-ilo.)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (80 mg, 8,1 %) como un sólido blanco. LCMS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{13}ClDN_7O_2$ 372,10 m/z, encontrada 373,2 $[M+1]^+$.

Intermedio 42. 4'*H*,6'*H*-Espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[1,2-*b*]pirazol]-2'-amina.



Etapa A: ((1-(yodometil)ciclopropil)metoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo. A una solución de (1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metanol (210 g, 970 mmol) en THF (1200 ml) a 25 °C se le añadió imidazol (99,1 g, 1,46 mol) y PPh_3 (382 g,

1,46 mol). Después se añadió gota a gota I_2 (320 g, 1,26 mol, 254 ml) en THF (300 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h y después se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por FCC para proporcionar ((1-(yodometil) ciclopropil) metoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo (161 g, 51 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,64 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 2H), 2,58 (br s, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,56 - 0,49 (m, 2H), 0,47 - 0,41 (m, 2H), 0,07 (s, 6H).

Etapa B: 5-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol. A una solución de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (65,0 g, 427 mmol) en THF (650 ml) a -65 °C se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 205 ml) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora Después se añadió gota a gota una solución de ((1-(yodometil)ciclopropil)metoxi)dimetilsilano de *terc*-butilo (139 g, 427 mmol) en THF (150 ml). La solución se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución de NH_4Cl acuoso saturado y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante FCC (0-4 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 5-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran- 2-il)-1*H*-pirazol (54,0 g, 36,1 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 - 7,24 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,40 - 5,23 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,89 (dd, *J* = 15,6, 3,2 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 15,6, 3,2 Hz, 1H), 2,40 -

2,24 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 2H), 0,86 (d, *J* = 3,6 Hz, 9H), 0,48 - 0,32 (m, 4H), -0,02 (t, *J* = 3,2 Hz, 6H).

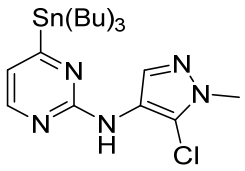
Etapa C: (1-((1*H*-pirazol-5-il)metil)ciclopropil)metanol. Una solución de 5-((1-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol (50,0 g, 143 mmol) y HCl (4 M en agua, 600 ml) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y después el pH se ajustó a 8-9 con Na_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por FCC (0-65 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar (1-((*1H-pirazol-5-il*)metil)ciclopropil)metanol (17,0 g, 78,3 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI$^+$): m/z (M+H$^+$) = 153,1. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (br s, 1H), 7,68 - 7,17 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 3,25 - 3,10 (m, 2H), 2,64 (s, 2H), 0,34 (br s, 4H).

Etapa D: 4'*H*,6'*H*-Espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[1,2-*b*]pirazol]. A una solución de (1-((1*H*-pirazol-5-il)metil)ciclopropil)metanol (5,00 g, 32,9 mmol) en DCM (35,0 ml) se le añadió 2-(tributil-λ5-fosfanoilideno)acetonitrilo (17,4 g, 72,3 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. Después la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante FCC (0-10 % de EtOAc /éter de petróleo) para proporcionar 4'*H*,6'*H*-espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[1,2-*b*]pirazol] (3,00 g, 21 %) como un líquido amarillo. LCMS (ESI$^+$): m/z (M+H$^+$) = 135,1. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 6,01 - 5,93 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 0,83 - 0,77 (m, 2H), 0,77 - 0,71 (m, 2H).

Etapa E: 2'-Nitro-4'*H*,6'*H*-espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[1,2-*b*]pirazol]. A una solución de AcOH (150 ml) enfriada a 10-15 °C se añadió gota a gota Ac_2O (150 ml). Después se añadió gota a gota una solución de 4'*H*,6'*H-espiro* [ciclopropano-1,5'-pirrolo[1,2-*b*]pirazol] (3,00 g, 22,4 mmol) en AcOH (20,0 ml) a 5-10 °C. Después se añadió gota a gota HNO_3 (23,2 g, 257 mmol, 16,5 ml, 70 % de pureza). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada y el pH se ajustó a 7-8 con Na_2CO_3 (ac.). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se trituró con n-hexano (30,0 ml) a 25 °C durante 12 h para proporcionar 2'-nitro-4'*H*,6'*H*-espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[1,2-*b*]pirazol] (3,70 g, 92 %). LCMS (ESI$^+$): m/z (M+H$^+$) = 180,1. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,87 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 0,89 – 0,83 (m, 2H), 0,82 – 0,77 (m, 2H).

Etapa F: 4'*H*,6'*H*-Espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[1,2-*b*]pirazol]-2'-amina. A una solución de 2'-nitro-4'*H*,6'*H*-espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[1,2-*b*]pirazol] (3,60 g, 20,1 mmol) en MeOH (5,00 ml) se Se añadió Pd/C (400 mg, 10 % en peso de Pd) en una atmósfera de Ar. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 (50 psi) a 25 °C durante 4 h. Después se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado. El residuo obtenido se purificó mediante FCC (EtOAc al 0-90 %/éter de petróleo) para proporcionar 4'*H*,6'*H*-espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[1,2-*b*]pirazol]-2'- amina (2,00 g, 66 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI$^+$): m/z (M+H$^+$) = 150,1. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,16 (s, 1H), 4,50 (br s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 0,78 - 0,72 (m, 2H), 0,72 - 0,66 (m, 2H).

Intermedio 43. *N*-(5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina

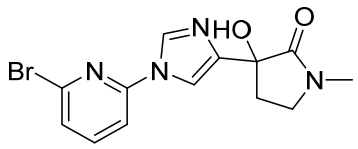


Etapa A: 4-Cloro-*N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina. una mezcla de 4-cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina (1,32 g, 6,85 mmol), 5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (900 mg, 6,84 mmol) y THF (10 ml) se enfrío a -50 °C. A la mezcla se le añadió LiHMDS (14 ml, 14 mmol, 1 M en THF) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a -50 °C durante 5 h. Después, la mezcla se calentó a 0 °C y se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (0-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-*N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina como un sólido amarillo pálido (680 mg, 24 %). LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_8H_7Cl_2N_5$ 243,0 *m/z,* encontrada 243,8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H).

Etapa B: *N*-(5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina. Una mezcla de 4-cloro-*N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (300 mg, 1,23 mmol), LiCl (315 mg, 7,43 mmol), 1,4-dioxano (5 ml), hexa-*n*-butilditin (1,25 ml, 2,47 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0,060 mmol) y triciclohexilfosfina (40 mg, 0,143 mmol) se calentó a reflujo y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de EtOAc y se filtró. La torta del filtro se lavó con otros 20 ml de EtOAc.

Después se recogió el filtrado, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó después por FCC (0-20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar *N* -(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-*4-il*) -4-(tributilestannil) pirimidin-2-amina como un aceite amarillo (220 mg, 34 %). LCMS (ESI^+): masa calculada de $C_{20}H_{34}ClN_5Sn$ 499,15 *m/z,* encontrada 500,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 44: 3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A. 3-Hidroxi-1-metil-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-2-ona. En un matraz secado en horno y purgado con argón, se disolvió 4-yodo-1-tritil-1*H*-imidazol (8,4 g, 19,2 mmol) en 80 ml de THF. Después se enfrió la solución a 0 °C usando un baño de agua con hielo. A continuación se añadió EtMgBr (7,0 ml, 21 mmol, 3 M en éter de dietilo) a través de una jeringa gota a gota. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 h a 0 °C. Después se añadió gota a gota una solución de 1-metilpirrolidina-2,3-diona (2,1 g, 18,6 mmol) en 20 ml de THF. Después, la mezcla se calentó lentamente a 25 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y 20 ml de solución de NH_4Cl saturado acuoso a la mezcla para inactivar el EtMgBr restante. Después la mezcla se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con EtOAc (80 ml x 3). Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de

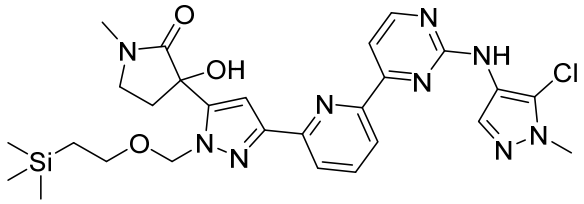
sílice (0~100 % de EtOAc en éter de petróleo) para dar 3-hidroxi-1-metil-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-2- uno (1,75 g, 22 %) como un sólido rosado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,29 (m, 10H), 7,18 - 7,07 (m, 6H), 6,94 - 6,90 (m, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 1H). Masa calculada para $C_{27}H_{25}N_3O_2$ 423,19 m/z, encontrada 446,1 $[M+Na]^+$.

Etapa B. Trifluoroacetato de 3-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-4-il)-1-metilpirrolidin-2-ona. A una solución de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-2-ona (500 mg, 1,2 mmol) disuelta en 10 ml de DCM, TFA (1,75 ml, 23,6 mmol). La solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar trifluoroacetato de 3-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-4-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (350 mg) en forma de un sólido rojo. Masa calculada para $C_8H_{11}N_3O_2$ 181,09 m/z, encontrada 181,8 $[M+H]^+$.

Etapa C. 3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de trifluoroacetato de 3-hidroxi-3-(1*H*-imidazol-4-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (350 mg, 0,48 mmol), 2-bromo-6-fluoropiridina (1,0 g, 6,0 mmol) y carbonato de potasio (0,8 g, 6,0 mmol) se suspendió en 4 ml de DMSO. La mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con una mezcla de cloroformo:isopropanol 3:1 (30 ml x 3). Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (0 % ~ 10 % MeOH en EtOAc) para dar 3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (220 mg, 40 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* =

1,6 Hz, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 2H), 7,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,19 - 2,02 (m, 1H). Masa calculada de $C_{13}H_{13}BrN_4O_2$ 336,0 m/z, encontrada 338,7 $[M+H\ (Br^{81})]^+$.

Intermedio 45: 3-(3-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1-((2- (trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A. 4-(6-bromopiridin-2-il)-*N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina. Una mezcla de tolueno (3 ml), *N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 43, 170 mg, 0,341 mmol), 2,6-dibromopiridina (105 mg, 0,443 mmol) y TEA (95 µl, 0,68 mmol) se añadió a un matraz. Después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (39 mg, 0,034 mmol) y la mezcla se purgó con N_2 durante 5 min. La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con H_2O (10 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite marrón. Después, el aceite se sometió a FCC (0-30 % de EtOAc /éter de petróleo) para dar 4-(6-bromopiridin-2-il)-*N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-

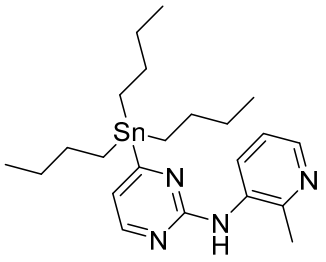
il) pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (60 mg, 44 %). LCMS (ESI): RT = 0,84 min, masa calculada para $C_{13}H_{10}BrClN_6$ 363,98 m/z, encontrada 367,0 $[M+H]^+$.

Etapa B. *N*-(5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(6-(tributilestannil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina. Una mezcla de 4-(6-bromopiridin-2-il)-*N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (60 mg, 0,16 mmol), LiCl (42 mg, 0,99 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) se cargó con 1,1,1,2,2,2-hexabutildistanano (340 mg, 0,59 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 3 veces y después se trató con $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0,008 mmol) y triciclohexilfosfina (5 mg, 0,02 mmol). El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con N_2 3 veces y después se agitó mientras se calentaba durante 16 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se trató con KF sat. ac. (10 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se extrajo la mezcla con EtOAc (10 ml x 3) y la capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite marrón. Después, el aceite se sometió a FCC (0-30 % de EtOAc /éter de petróleo) para dar *N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(6-(tributilestannil)piridin-2. -il)pirimidin-2-amina como un aceite amarillo (80 mg, 75 %). LCMS (ESI): RT = 1,46 min, masa calculada para $C_{25}H_{37}ClN_6Sn$ 576,18 m/z, encontrada 577,4 $[M+H]^+$.

Etapa C. 3-(3-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1-((2- (trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de tolueno (3 ml), *N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(6-(tributilestannil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (250 mg, 0,43 mmol), 3-(3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 29, 169 mg, 0,43 mmol) y TEA (125 µl, 0,9 mmol) se añadió a un matraz. Después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg,

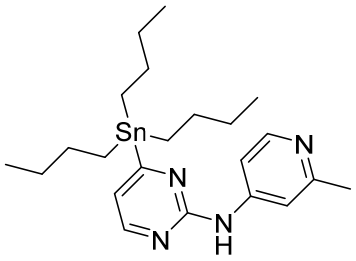
0,043 mmol) y el matraz se evacuó y se rellenó con N_2 3 veces. La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite marrón. Después, el aceite se sometió a FCC (0-100 % de EtOAc /éter de pet) para dar 3-(3-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un aceite amarillo (130 mg, 49 %). LCMS (ESI): RT = 0,85 min, masa calculada para $C_{27}H_{34}ClN_9O_3Si$ 595,2 m/z, encontrada 596,4 $[M+H]^+$.

Intermedio 46: *N*-(2-Metilpiridin-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina



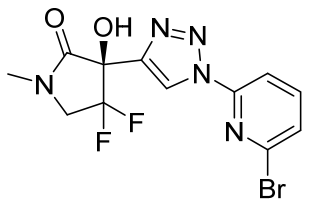
N-(2-Metilpiridin-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina se preparó de manera análoga al Intermedio 43 usando 2-metilpiridin-3-amina en lugar de 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-amina. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,63 - 8,56 (m, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,64 - 1,50 (m, 6H), 1,38 - 1,30 (m, 6H), 1,19 - 1,05 (m, 6H), 0,92 - 0,87 (m, 9H).

Intermedio 47: *N*-(2-Metilpiridin-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina



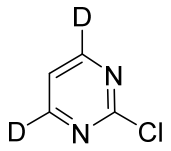
N-(2-Metilpiridin-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina se preparó de manera análoga al Intermedio 43 usando 2-metilpiridin-4-amina en lugar de 5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-amina. LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{36}N_4Sn$ 476,2 *m/z* encontrada 477,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,0, 5,7 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,61 - 1,43 (m, 6H), 1,28 (sxt, *J* = 7,3 Hz, 6H), 1,17 - 1,02 (m, 6H), 0,89 - 0,77 (m, 9H).

Intermedio 48: (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



(*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2- uno se preparó de manera análoga a (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin- 2-ona (Intermedio 51) usando (*R*)-3-etinil-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 2) en lugar de (*R*)-3-etinil-3- hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,17 - 8,04 (m, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,99 (s, 1H).

Intermedio 49. 2-cloropirimidina-4,6-d_2

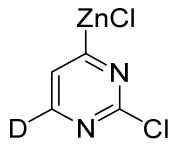


Etapa A. Pirimidin-4,6-d_2-2-amina. A una solución de CD_3OD (10 ml, 246 mmol) en THF (30 ml) se le añadieron 4,6-dicloropirimidin-2-amina (10 g, 61 mmol), TEA (18,5 g, 183 mmol) y 10 % Pd/C (1,95 g, 1,83 mmol) secuencialmente. El matraz de reacción se evacuó y se rellenó con D_2 tres veces y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h bajo D_2. La secuencia de reacción anterior se repitió 7 veces más y las mezclas de reacción resultantes se combinaron y filtraron. El filtrado se concentró para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco se disolvió en EtOAc (700 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta 100 ml. Después, se añadió heptano (500 ml) y la mezcla resultante se concentró hasta 200 ml. La mezcla se filtró y el filtrado se

concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (33,7 g, 71 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,61 – 6,45 (m, 3H).

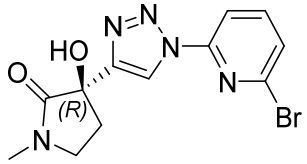
Paso B. 2-Cloropirimidina-4,6-d_2. Una mezcla de pirimidin-4,6-d_2-2-amina (33,7 g, 347 mmol) en HCl (342 g, 3,47 mol, solución al 37 % en agua) se enfrió a 0 °C. Después, se añadieron $NaNO_2$ (47,9 g, 694 mmol) y agua (337 ml) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y después el pH de la mezcla se ajustó a pH 7-8 mediante la adición de 30 % de NaOH acuoso. La mezcla se extrajo con MTBE (3 x 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (13,4 g, 33 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (br s, 1H).

Intermedio 50. Cloruro de (2-cloropirimidin-4-il-6- d)zinc(II)



Una solución de 2-cloropirimidina-4,6-d_2 (230,3 ml, 230,3 mmol, 1 M en THF, Intermedio 49) en THF (280 ml) se enfrió a -25 °C. Después, se añadió TMP-MgCl•LiCl (24,4 g, 209 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -25 °C durante 2 h. Después de ese tiempo, se añadió $ZnCl_2$ (314 ml, 314 mmol, 1 M en THF), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa directamente.

Intermedio 51. (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona

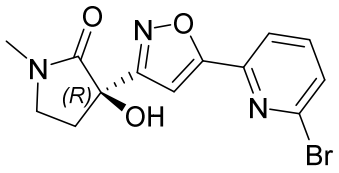


Etapa A. 2-azido-6-bromopiridina. Una mezcla de 2-bromo-6-hidrazineilpiridina (90,0 g, 479 mmol) en Et2O (288 ml) y agua (400 ml) se enfrío a 0 °C. Después, se añadieron secuencialmente HCl (183,6 g, 5,036 mol), $NaNO_2$ (39,6 g, 574 mmol) y agua (180 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (103 g) que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (t, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H).

Etapa B. (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de $CuSO_4$•$5H_2O$ (40,8 g, 163 mmol) y ascorbato de sodio (57,5 g, 653 mmol) en agua (780 ml) y t-BuOH (780 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadieron secuencialmente (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (45,45 g, 326,6 mmol) y NaH_2PO_4 (195,9 g, 1,630 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió 2-azido-6-bromopiridina (78,0 g, 392 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en agua (1 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La

mezcla se extrajo con ACN/EtOAc (1/2, 3 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. Se añadió MTBE (600 ml) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH / DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (54,7 g, 48 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 8,00 - 8,10 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,39 - 3,53 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,72- 2,76 (m, 1H), 2,19 - 2,34 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 337,9.

Intermedio 52. (*R*)-3-(5-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A. (3*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)-3-hidroxiprop-1-in-1-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona Una solución de (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (700 g, 5,03 mol) en THF (14 l) se enfrío a –35 °C y después iPrMgCl·LiCl (9,56 l, 1 M en THF) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -35 °C durante 1 h, después se añadió gota a gota una solución de 6-bromopicolinaldehído (1,22 kg, 6,54 mol) en THF (5 l). Después se dejó calentar la mezcla a -30 °C y se agitó a -30 °C durante 1 h. La mezcla se calentó a 5 °C, después se añadió agua (10 l) y la mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con MTBE (2 l) a 25 °C

durante 30 min para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (850 g, 44 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 - 7,48 (m, 2H), 7,32 - 7,32 (m, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 5,46 (d, *J* = 1,88 Hz, 1H), 3,42 - 3,23 (m, 2H), 2,87 - 2,80 (m, 3H), 2,54 -2,39 (m, 1H), 2,22 (dt, *J* = 12,88, 7,94 Hz, 1H). MS (ESI^+): m/z = 324,9.

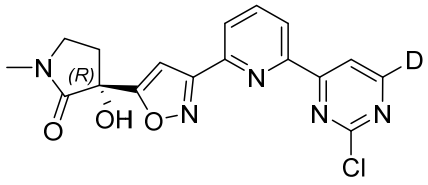
Etapa B. (*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)-3-oxoprop-1-in-1-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A una solución de (3*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)-3-hidroxiprop-1-in-1-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (850 g, 2,20 moles) en DCM (30 l) se añadió MnO_2 (2,27 kg, 26,1 moles) y la mezcla resultante se calentó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con MTBE (2 l) a 25 °C durante 1 h para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (750 g, 89 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (br s, 1H), 7,70 (br s, 2H), 4,22 - 3,92 (m, 1H), 3,76 (br s, 2H), 3,45 (br s, 1H), 3,06 - 2,90 (m, 3H), 2,75 (br s, 1H), 2,41 (br s, 1H). MS (ESI^+): m/z = 323.

Etapa C. (3*R*)-3-(5-(6-bromopiridin-2-il)-5-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A una solución de (*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)-3-oxoprop-1-in-1-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (800 g, 2,48 mol) en THF (7 l) a 0 °C se añadió $NH_2OH{\cdot}H_2O$ (1,31 kg, 19,8 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se inactivó mediante la adición de agua helada (8 l). Se añadió EtOAc (2 l), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (800 g, 91 %). MS (ESI^+): m/z = 356.

Etapa D. (*R*)-3-(5-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A una solución de (3*R*)-3-(5-(6-bromopiridin-2-il)-5-hidroxi-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-3-

hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (400 g, 1,12 mol) en THF (2,4 l) se añadió TsOH·H2O (641 g, 3,37 mol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 12 h. La reacción se enfrió a 5 °C, después se añadió agua helada (2 l) y la mezcla se diluyó con EtOAc (2 l). Las capas se separaron y adicionalmente se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % de THF/DCM, isocrático) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (450 g, 57 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,94 (t, *J* = 7,75 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 338.

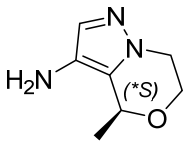
Intermedio 53. (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Un matraz que contenía TMP•MgCl-LiCl (215 ml, 215 mmol, 1 M en THF/tolueno) se enfrío hasta -10 a -25 °C y después se añadió gota a gota una solución de 2-cloropirimidina-4,6-d_2 (22,4 g, 192 mmol, Intermedio 49) en THF (220 ml). La mezcla resultante (mezcla 1) se agitó de -10 a -25 °C durante 2 h, después se añadió $ZnCl_2$ (288 mL, 288 mmol, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. A

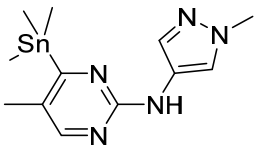
un matraz separado se le añadió THF (176 ml), (*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (25,6 g, 75,7 mmol, Intermedio 13 Etapa A) y $Pd(PPh_3)_4$ (8,66 g, 7,50 mmol) secuencialmente y la mezcla resultante (mezcla 2) se calentó a 60 °C. Después, la mezcla 1 se añadió gota a gota a la mezcla 2 y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en solución acuosa saturada de NH_4Cl (900 ml) y se extrajo con EtOAc (1 l x 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1,5 l), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con MeOH (120 ml) a 25 °C durante 12 horas, después se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (19,5 g, 27 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (dd, *J* = 2,90, 5,80 Hz, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,30 (s, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 373,0.

Intermedio 54. (**S*)-4-Metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina



Se preparó (**S*)-4-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina como se describe en el Intermedio 70 y se eluyó como el primer pico durante la purificación de SFC quiral para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, 90 %) como un aceite marrón. MS (ESI$^+$): m/z = 154,0.

Intermedio 55. 5-Metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(trimetilestannil)pirimidin-2-amina



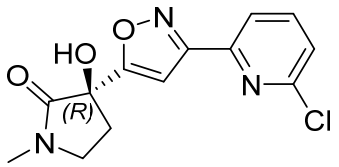
Etapa A. 4-Cloro-5-metil-2-(metilsulfonil)pirimidina. A una mezcla de 4-cloro-5-metil-2-(metiltio)pirimidina (5,00 g, 28,6 mmol) en THF (30 ml) y acetona (30 ml) se añadió peroximonosulfato de potasio (38,6 g, 62,8 mmol) en agua (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,9 g, 64 %). MS (ESI^+): m/z = 206,8.

Etapa B. 4-Cloro-5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina. Una solución de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (2,4 g, 25 mmol) en THF (30 ml) se enfrío a -78 °C, después se enfrió LDA (15 ml, 30 mmol, 2 M en THF) se añadió en porciones durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, después se añadió una solución de 4-cloro-5-metil-2-(metilsulfonil)pirimidina (3,00 g, 14,5 mmol) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, y después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía

de gel de sílice (0-80 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto base como un sólido amarillo (700 mg, 21 %). MS (ESI^+): m/z = 223,8.

Etapa C. 5-Metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(trimetilestannil)pirimidin-2-amina. A una solución de 4-cloro-5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (800 mg, 3,58 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió $(SnMe_3)_2$ (1,91 g, 5,83 mmol) y $Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$ (240 mg, 0,325 mmol) y la mezcla resultante se purgó con Ar tres veces y después se calentó a 105 °C durante 16 h. Después de ese tiempo, se añadió KF acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó secuencialmente mediante cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc/éter de petróleo) y después HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 10 µm, 40 x 150 mm; 40-70 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo-blanco (270 mg, 21 %). MS (ESI^+): m/z = 354,1.

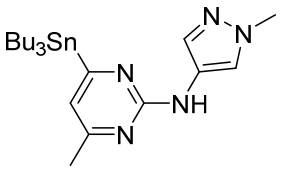
Intermedio 56. (*R*)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



A una solución de (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (304 mg, 2,18 mmol) en DCM (7 ml) se añadió cloruro de (*Z*)-6-cloro-*N*-hidroxipicolinimidoilo. (500 mg,

2,62 mmol) y TEA (0,91 ml, 6,54 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml), se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 N (30 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc /éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (440 mg, 69 %). MS (ESI^+): m/z = 294,1.

Intermedio 57. 4-Metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(tributilestannil)pirimidin-2-amina



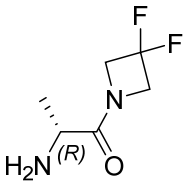
Etapa A. 4-Cloro-6-metil-2-(metilsulfonil)pirimidina. El compuesto del título (1 g, 83 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 55, Etapa A usando 4-cloro-6-metil-2-(metiltio)pirimidina en lugar de 4-cloro-5-metil- 2-(metiltio)pirimidina. MS (ESI^+): m/z = 207,0.

Etapa B. 4-Cloro-6-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina. El compuesto del título (810 mg, 77 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 55, Etapa B usando 4-cloro-6-metil-2-(metilsulfonil)pirimidina (Etapa A) en lugar de 4-cloro- 5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina. MS (ESI^+): m/z = 224,1.

Etapa C. 4-Metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(tributilestannil)pirimidin-2-amina. A una solución de 4-cloro-6-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (750 mg, 3,35 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (330 mg, 0,36 mmol), $P(Cy)_3$

(105 mg, 0,374 mmol), LiCl (900 mg, 21,2 mmol) y $(SnBu_3)_2$ (2,54 g, 4,38 mmol). La mezcla resultante se purgó con Ar tres veces y después se calentó a 120 °C durante 10 h. Después de ese tiempo, se añadió KF acuoso saturado (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (770 mg, 45 %). MS (ESI^+): m/z = 480,1.

Intermedio 58. (*R*)-2-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propan-1-ona

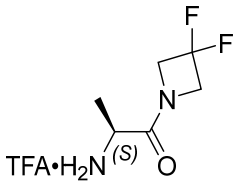


Etapa A. (*R*)-(1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de ácido (*R*) -2- ((*terc-butoxicarbonil*)amino) propanoico (2,00 g, 10,6 mmol), DIEA (3,80 ml, 21,4 mmol) y HBTU (6,00 g, 15,8 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió 3,3-difluoroazetidina (1,8 g, 14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4

anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 10 µm, 40 x 150 mm; 20-50 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,46 g, 88 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 - 7,14 (m, 1H), 4,73 - 4,54 (m, 2H), 4,37 - 4,21 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18 - 1,11 (m, 3H).

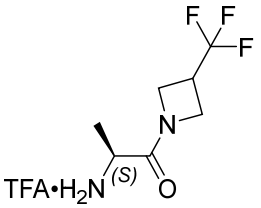
Etapa B. (*R*)-2-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propan-1-ona. Una mezcla de (*R*)-(1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (2,44 g, 9,23 mmol) y TFA (7,0 ml, 94 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, después se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,9 g) que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 - 8,19 (m, 2H), 4,89 - 4,63 (m, 2H), 4,48 - 4,33 (m, 2H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 3H).

Intermedio 59. Trifluoroacetato de (*S*)-2-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propan-1-ona



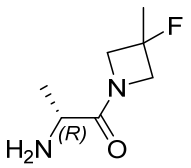
El compuesto del título (1 g, 100 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 58 usando ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil) amino)propanoico en lugar de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino) propanoico en la Etapa A. MS (ESI^+): m/z = 164,8.

Intermedio 60. Trifluoroacetato de (*S*)-2-amino-1-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)propan-1-ona



El compuesto del título (800 mg) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 58 usando ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico en lugar de (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico y clorhidrato de 3-(trifluorometil)azetidina en lugar de 3,3-difluoroazetidina en la Etapa A, y se usó sin purificación adicional. MS (ESI$^+$): m/z = 196,8.

Intermedio 61. (*R*)-2-Amino-1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)propan-1-ona

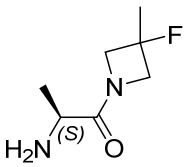


Etapa A. (*R*)-(1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de ácido (*R*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1,00 g, 5,29 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió DIEA (4,4 ml, 27 mmol), HATU (2,4 g, 6,3 mmol) y clorhidrato de 3-fluoro-3-metilazetidina (795 mg, 6,33 mmol) y la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,23 g, 83 %). MS (ESI^+): m/z = 260,9.

Etapa B. (*R*)-2-Amino-1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)propan-1-ona. Una mezcla de (*R*)-(1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,23 g, 4,73 mmol) y TFA (10,5 ml, 141 mmol) en DCM (18 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, después se concentró para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (1,8 g), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI^+): m/z = 160,8.

Intermedio 62. (*S*)-2-Amino-1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)propan-1-ona

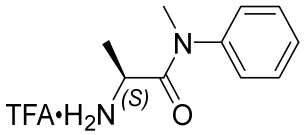


Etapa A: (*S*)-(1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoico (1,00 g, 5,29 mmol) en DMF (12 ml) se añadieron DIEA (4,6 ml, 27 mmol), HATU (2,4 g, 6,3 mmol) y clorhidrato de 3-fluoro-3-metilazetidina (664 mg, 5,29 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se

purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 10 µm, 40 x 150 mm; 20-50 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite rojo (1,15 g, 84 %). MS (ESI^+): m/z = 161,0.

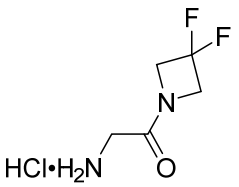
Etapa B. (*S*)-2-Amino-1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)propan-1-ona. Una mezcla de (*S*)-(1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,1 g, 4,2 mmol) y TFA (3,14 ml, 42,3 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró para producir el compuesto del título en forma de un aceite rojo (1,13 g, 98 %). MS (ESI^+): m/z = 161,1.

Intermedio 63. Trifluoroacetato de (*S*)-2-amino-*N*-metil-*N*-fenilpropanamida



El compuesto del título (1,1 g, 94 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 62 usando N-metilanilina en lugar de clorhidrato de 3-fluoro-3-metilazetidina en la Etapa A. MS (ESI+): m/z = 179,1.

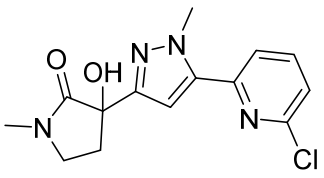
Intermedio 64. Clorhidrato de 2-Amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etan-1-ona



Etapa A: (2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de ácido 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acético (1,00 g, 5,71 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (739 mg, 5,7 mmol), DIEA (5,00 ml, 28,7 mmol) y HATU (4,34 g, 11,4 mmol) en DCM (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-40 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (1,3 g, 91 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 4,30 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapa B. Clorhidrato de 2-Amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etan-1-ona. Una mezcla de (2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2 mmol) en HCl (5 ml, 20 mmol, 4 M en 1,4-dioxano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró para dar el compuesto del título como un sólido marrón (400 mg), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (br. s, 3H), 4,72 (br. t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 4,39 (br. t, *J* = 12,5 Hz, 2H), 3,70 (br. s, 2H).

Intermedio 65. 3-(5-(6-cloropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa B. 2-(3-Bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-cloropiridina. A una mezcla de 3,5-dibromo-1-metil-1*H*-pirazol (4,5 g, 19 mmol), 2-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (3,8 g, 16 mmol) y K_2CO_3 (7,8 g, 56 mmol) en 1,4-dioxano:H_2O (4:1.120 l) se le añadió Pd(dppf)Cl_2 (1,4 g, 1,9 mmol). La mezcla se roció con Ar durante 5 min, después se calentó a 105 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,6 g, 31 %). MS (ESI^+): m/z = 272,0.

Etapa B. 3-(5-(6-cloropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A un matraz se le añadió 2-(3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-6-cloropiridina (700 mg, 2,57 mmol) en DCM (5 ml), y el matraz se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces. La solución se enfrió a -72 °C y se añadió *n*-BuLi (0,17 ml, 0,43 mmol, 2,5 M en hexanos). La mezcla se agitó a -72 °C durante 30 min, después se añadió una solución de 1-metilpirrolidina-2,3-diona (490 mg, 4,33 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a -72 °C durante 3 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente, después se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de

sílice (0-100 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (330 mg, 39 %). MS (ESI^+): m/z = 307,1.

Intermedio 66. *N*-(1-(2,2-Difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina

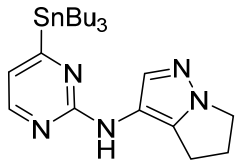


Etapa A. 4-Cloro-*N*-(1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina. Una mezcla de 1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-amina (300 mg, 1,69 mmol) y 4-cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina (327 mg, 1,7 mmol) en THF (10 ml) se añadió a un matraz que posteriormente se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces, después se enfrió a -50 °C. Después, se añadió LiHMDS (3,4 ml, 3,4 mmol, 1 M en THF) y la mezcla resultante se agitó a -50 °C durante 2 h. Después de ese tiempo, se añadió NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-30 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (200 mg, 96 %). MS (ESI^+): m/z = 290,1.

Etapa B. *N*-(1-(2,2-Difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina. A una solución de 4-cloro-*N*-(1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (300 mg, 1,04 mmol) y LiCl (264 mg, 6,3 mmol)

en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió 1,1,1,2,2,2-hexabutildistanano (1,44 g, 2,48 mmol) y la mezcla resultante se purgó con N_2 tres veces. Después, se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (48 mg, 0,052 mmol) y triciclohexilfosfina (30 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo con N_2 tres veces. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 12 h. Después de ese tiempo, se añadió KF acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30 % de EtOAc /éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (300 mg, 37 %). MS (ESI^+): m/z = 546,2.

Intermedio 67. *N*-(4-(Tributilestannil)pirimidin-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-amina

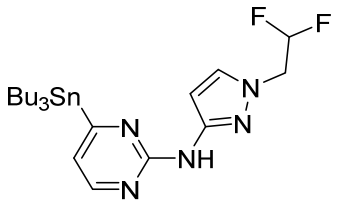


Etapa A. *N*-(4-cloropirimidin-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-amina. Una solución de 5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-amina (2,38 g, 19,3 mmol) en THF (70 ml) se enfrío a -72 °C y después se añadió LiHMDS (36 ml, 36 mmol, 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a -72 °C durante 30 min, después se añadió gota a gota una solución de 4-cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina (4,47 g, 23,2 mmol) en THF

(20 ml). La mezcla de reacción se agitó a -72 °C durante 2 h, después se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-79 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (1,29 g, 22 %). MS (ESI^+): m/z = 235,8.

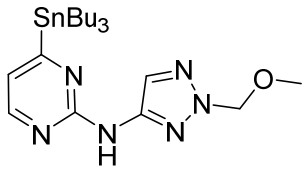
Etapa B. *N*-(4-(Tributilestannil)pirimidin-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-amina. El compuesto del título (1,93 g, 67 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 57, Etapa C usando *N*-(4-cloropirimidin-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-amina en lugar de 4-cloro-6-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina. MS (ESI^+): m/z = 492,5.

Intermedio 68. *N*-(1-(2,2-Difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina



N-(1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina se preparó de manera análoga al Intermedio 43 usando 1-(2,2-difluoroetil) -1*H*-pirazol-3-amina en lugar de 5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{35}F_2N_5Sn$ 515,2 m/z, encontrada 514,2.

Intermedio 69. *N*-(2-(metoximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina

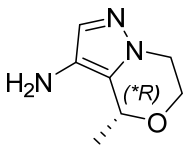


Etapa A. 4-Cloro-*N*-(2-(metoximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina. Se evacuó una solución de 2-(metoximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-amina (70 mg, 0,55 mmol) en THF (3 ml) y se rellenó con N_2 y después se enfrió a -72 °C. Después, se añadió LiHMDS (1 ml, 1 mmol, 1 M en THF) y la mezcla resultante se agitó a -72 °C durante 30 min, seguido de la adición de una solución de 4-cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina (100 mg, 0,52 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a -72 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 5 h. Después de ese tiempo, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con agua. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 55 %). MS (ESI^+): m/z = 240,9.

Etapa B. *N*-(2-(metoximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina. Una mezcla de 4-cloro-*N*-(2-(metoximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirimidin-2-amina (90 mg, 0,37 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (45 mg, 0,039 mmol) y $(SnBu_3)_2$ (500 mg, 0,862 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se purgó con N_2 tres veces y después la mezcla se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de este tiempo, se añadió KF acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se eliminó mediante filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4

anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50 % EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (42 mg, 22 %). MS (ESI^+): m/z = 497,1.

Intermedio 70. (*R)-4-Metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina



Etapa A. Metanosulfonato de but-3-in-2-ilo. A una solución de but-3-in-2-ol (167 g, 2,38 mol) en DCM anhidro (1,7 l) a 0 °C se le añadió lentamente DIEA (830 ml, 4,77 mol), seguido de anhídrido metanosulfónico (498 g, 2,86 moles). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de ese tiempo, se añadió gota a gota NH_4Cl acuoso al 10 % (1 l) seguido de extracción con DCM (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-33 % de EtOAc /éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (282 g, 80 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,26 - 5,12 (m, 1 H) 3,06 - 2,97 (m, 3 H) 2,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H) 1,59 - 1,52 (m, 3 H).

Etapa B. ((2-(But-3-in-2-iloxi)etoxi)metil)benceno. A una suspensión de NaH (71,7 g, 1,79 mol, 60 % en aceite mineral) en 2-MeTHF seco (2 l) a 0 °C se le añadió 2-(benciloxi)etan-1-ol (182 g, 1,20 mol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C y se

añadió metanosulfonato de but-3-in-2-ilo (265 g, 1,79 mol). El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 11,5 horas. Después, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota NH_4Cl acuoso al 10 % (500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-17 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto como un aceite amarillo (135 g, 55 %). MS (ESI^+): m/z = 205,0.

Etapa C. 5-(1-(2-(benciloxi)etoxi)etil)-1*H*-pirazol. Se desgasificó una mezcla de ((2-(but-3-in-2-iloxi)etoxi)metil)benceno (120 g, 587 mol) y $TMSCHN_2$ (734 ml, 2 M en éter dietílico) y se purgó con N_2 tres veces y después la mezcla se calentó a 135 °C durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (73 g, 50 %). MS (ESI^+): m/z = 247,0.

Etapa D. 2-(1-(1H-pirazol-5-il)etoxi)etan-1-ol. A una solución de 5-(1-(2-(benciloxi)etoxi)etil)-1*H*-pirazol (73,0 g, 296 mol) en EtOH (700 ml) bajo H_2 se le añadió 10 % de Pd /C (5,00 g, 4,17 mmol) y 10 % de $Pd(OH)_2$ (5,00 g, 3,56 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C bajo H_2 durante 12 h. La solución se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-25 % de MeOH / DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (30 g, 65 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,64 (br s, 1H), 8,05 - 7,25 (m, 1H), 6,51 - 6,01 (m, 1H), 4,87 - 4,24 (m, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 1,48 - 1,30 (m, 3H).

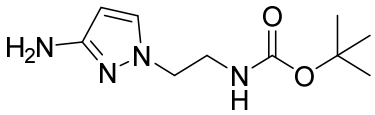
Etapa A. 4-Metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazina. A una solución de 2-(1-(1*H*-pirazol-5-il)etoxi)etan-1-ol (30,0 g, 192 mmol) en DCM (300 ml) se añadió 2-(tributil-λ^5-fosfanoilideno)acetonitrilo (46,4 g, 192 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50 % de EtOAc /éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (17 g, 64 %). MS (ESI^+): m/z = 139,0.

Etapa F. 4-Metil-3-nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazina. A una solución de 4-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazina (16,9 g, 122 mmol) en H_2SO_4 (170 ml) a 0 °C se añadió una mezcla de HNO_3 (90,4 ml, 1,41 mol, 70 % de pureza) en H_2SO_4 (120 ml) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 5 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió agua helada (500 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (2,5 l). La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (400 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-25 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (6 g, 27 %). MS (ESI^+): m/z = 183,9.

Etapa G. (**R*)-4-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*] [1,4]oxazin-3-amina. A una solución de 4-metil-3-nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazina (6,80 g, 37,1 mmol) en MeOH (100 ml) bajo H_2 se añadió 10 % de Pd /C (2,00 g, 37,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 30 °C bajo H_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-90 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar una mezcla de enantiómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK IC, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 30 % de IPA (0,1 % de 25 % de

NH_3 acuoso), 70 % de CO_2)) para proporcionar el compuesto del título, el isómero de segunda elución, como un aceite marrón (3,1 g, 90 %). MS (ESI^+): m/z = 154,0.

Intermedio 71. (2-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)etil) carbamato de *terc*-butilo

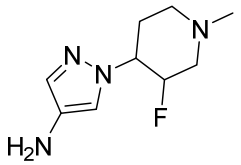


Etapa A: (2-(3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de 3-nitro-1 H-pirazol (1,00 g, 8,84 mmol) en DMF (30 ml) se enfrió a 0 °C, después NaH (707 mg, 17,7 mmol, 60 % en aceite mineral) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió (2-bromoetil) carbamato de *terc*-butilo (2,58 g, 11,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (6 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-30 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,8 g, 57 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 6,99 - 6,96 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,32 (s, 9H).

Etapa B. (2-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de (2-(3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (2,80 g, 5,03 mmol) y Pd/C húmedo (800 mg) en EtOH anhidro (20 ml) se roció con H_2 tres veces y después se agitó a temperatura ambiente durante 6 h bajo una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla de

reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se purificó dos veces mediante cromatografía de gel de sílice (50-100 % de EtOAc / éter de petróleo seguido de 0-7 % MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (800 mg, 70 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 5,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,83 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,23 - 3,18 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). (*S)-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-3-amina

Intermedio 72. 1- (3-Fluoro-1-metilpiperidin-4-il) -1 H-pirazol-4-amina



Etapa A. 3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 45,6 mmol) y TEA (12,7 ml, 91,2 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se enfrió a 0 °C y después se añadió anhídrido metanosulfónico. (12,0 g, 68,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-35 % de EtOAc /éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8,2 g, 60 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,01 – 4,87 (m, 1H), 4,80 – 4,64 (m, 1H), 3,97 – 3,32 (m, 4H), 3,18 – 3,02 (m, 3H), 2,24 – 1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

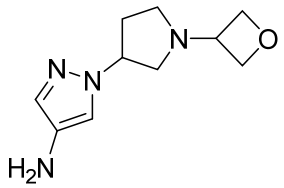
Etapa B. 3-fluoro-4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 3-fluoro-4-((metilsulfonil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,2 g, 27,6 mmol), 4-nitro-1*H*-pirazol (3,74 g, 33,1 mmol) y K_2CO_3 (7,62 g, 55,2 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-30 % de EtOAc /éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como una gelatina blanca (5,9 g, 64 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 1H), 3,39 – 2,87 (m, 5H), 2,11 – 1,90 (m, 2H), 1,46 – 1,37 (m, 9H).

Etapa C. Clorhidrato de 3-fluoro-4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidina. Una mezcla de 3-fluoro-4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (5,9 g, 18,8 mol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (40 ml) en 1,4-dioxano anhidro (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional (4,2 g). MS (ESI^+): m/z = 215,1.

Etapa D: 3-fluoro-1-metil-4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidina. Una mezcla de clorhidrato de 3-fluoro-4- (4-nitro-1*H*-pirazol-1-il) piperidina (4,2 g, 16,1 mmol), formaldehído (19,1 ml, 255 mmol, 37 %) y ácido fórmico (20 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purifico mediante cromatografía de gel de sílice (0–100 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,74 g, 71 %). MS (ESI^+): m/z = 229,1.

Etapa E. 1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina. A una solución de 3-fluoro-1-metil-4-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)piperidina (1,2 g, 5,26 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió 10 % de Pd /C (300 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo una atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (940 mg), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI^+): m/z = 199,1.

Intermedio 73. 1-(1-(oxetan-3-il) pirrolidin-3-il) -1*H*-pirazol-4-amina



Etapa A. 3-(4-nitro-1*H*-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una mezcla de 4-nitro-1*H*-pirazol (2,00 g, 17,7 mmol), 3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,97 g, 21,2 mmol) y PPh_3 (5,57 g, 21,2 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió DBAD (5,30 g, 23,0 mmol) en tres porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purifico mediante cromatografía de gel de sílice (0–30 % EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (4,17, 75 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,93 - 4,88 (m, 1H), 3,92 - 3,70 (m, 2H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

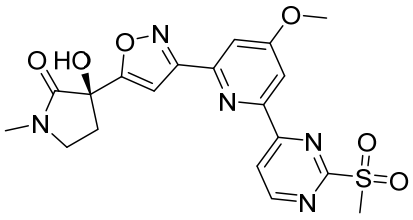
Etapa B. 4-Nitro-1-(pirrolidin-3-il) -1H-pirazol. Una mezcla de 3-(4-nitro-1*H*-*pirazol-1-il*)pirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (2,47 g, 8,75 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (30 ml) en 1,4-dioxano anhidro (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,93 g, 95 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 - 9,69 (m, 1H), 9,60 - 9,43 (m, 1H), 9,09 - 9,05 (m, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 5,25 (tt, *J* = 4,0, 7,2 Hz, 1H), 3,71 - 3,49 (m, 3H), 2,47 - 2,30 (m, 3H).

Etapa C. 4-Nitro-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il) -1*H*-pirazol. Una mezcla de 4-nitro-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol (2,43 g, 11,1 mmol), oxetan-3-ona (3,25 ml, 55,6 mmol), TEA (3,55 ml, 25,6 mmol) y AcOH (3,84 ml, 67,2 mmol) en DCE (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después $NaBH_3CN$ (3,49 g, 55,6 mmol) se añadió y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10-100 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,62 g, 89 %). MS (ESI^+): m/z = 239,2.

Etapa D. 1-(1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina. A una mezcla de 4-nitro-1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il) -1*H*-pirazol (2,62 g, 9,94 mmol) y NH_4Cl (2,13 g, 39,7 mmol) en EtOH (40 ml) y agua (8 ml) se añadió polvo de Fe (2,78 g, 49,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una

almohadilla de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite morado (1,3 g 57 %). MS (ESI^+): m/z = 209,1.

Intermedio 74. (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(4-metoxi-6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il) piridin-2-il) isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A. 2-bromo-4-metoxi-6-vinillpiridina. Se evacuó un matraz que contenía 2,6-dibromo-4-metoxipiridina (5,00 g, 18,7 mmol), trifluoro (vinilo) borato de potasio (2,50 g, 18,7 mmol) y K_3PO_4 (12,0 g, 56,5 mmol) en 1,4-dioxano/agua (5/1, 90 ml) y se rellenó con Ar tres veces. Después, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$•DCM (2,00 g, 2,73 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 h. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (90 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,3 g, 52 %). MS (ESI^+): m/z = 214,8.

Etapa B. 6-bromo-4-metoxipicolinaldehído. Una mezcla de K_2OsO_4•$2H_2O$ (533 mg, 1,45 mmol) y 2-bromo-4-metoxi-6-vinilpiridina (3,30 g, 15,4 mmol) en THF (48 ml) y agua

(12 ml) se enfrió a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió $NaIO_4$ (9,85 g, 46,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50 % de DCM/ éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,2 g, 35 %). MS (ESI^+): m/z = 216,8.

Etapa C. (*E*) -6-Bromo-4-metoxipicolinaldehído oxima. Una mezcla de 6-bromo-4-metoxipicolinaldehído (1,20 g, 5,56 mmol), NH_2OH•HCl (480 mg, 6,91 mmol) y NaOAc (900 mg, 11,0 mmol) en EtOH (30 ml) se calentó a 45 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purifico mediante cromatografía de gel de sílice (0–40 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (995 mg, 72 %). MS (ESI^+): m/z = 232,6.

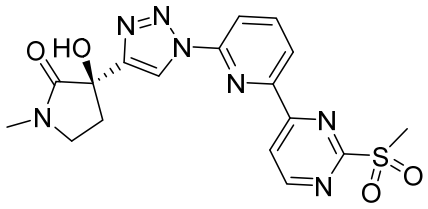
Etapa D. cloruro de (*Z*) -6-Bromo-*N*-hidroxi-4-metoxipicolinimidoilo. Una mezcla de (*E*)-6-bromo-4-metoxipicolinaldehído oxima (1,1 g, 4,8 mmol) y NCS (726 mg, 5,38 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-50 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,7 g en DMF). MS (ESI^+): m/z = 266,9.

Etapa E. (*R*)-3-(3-(6-Bromo-4-metoxipiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (700 mg, 5,03 mmol), cloruro de (*Z*) -6-bromo-*N*-hidroxi-4-metoxipicolinimidoilo (1,7 g, 6,4 mmol) y $NaHCO_3$ (1,11 g, 13,2 mmol) en EtOAc (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla después se concentró y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 10 µm, 40 x 150 mm; 25-55 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (907 mg, 48 %). MS (ESI^+): m/z = 370,1.

Etapa F. (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(4-metoxi-6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona. Un matraz que contiene (*R*)-3-(3-(6-bromo-4-metoxipiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (907 mg, 2,46 mmol), 2-(metiltio)-4-(tributilestannil)pirimidina (1,1 g, 2,6 mmol) y TEA (705 µl, 5,06 mmol) en tolueno (15 ml) se evacuó y se rellenó con Ar tres veces, después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (288 mg, 0,249 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 16 h después se enfrío gradualmente hasta temperatura ambiente. Se añadió KF acuoso saturado (60 ml) durante 2 min, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (90 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 10 µm, 40 x 150 mm; 30-60 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (135 mg, 11 %). MS (ESI^+): m/z = 435,9 $[M+23]^+$.

Etapa G. (*R*) -3-Hidroxi-3-(3-(4-metoxi-6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de (*R*) -3-hidroxi-3-(3-(4-metoxi-6-(2-(metiltil)pirimidin-4-il) piridin-2-il) isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (110 mg, 0,266 mmol) y peroximonosulfato de potasio (330 g, 0,537 mmol) en THF (1 ml), agua (1 ml) y se agitó una (1 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió entonces en agua (15 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (110 mg, 79 %). MS (ESI^+): m/z = 446,1.

Intermedio 75. (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil) pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H -1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona



Etapa A. 4-(6-bromopiridin-2-il)-2-(metiltio)pirimidina. A una solución de 2-(metiltio)-4-(tributilestannil)pirimidina (6,50 g, 15,7 mmol) y 2,6-dibromopiridina (7,42 g, 31,3 mmol) en tolueno (80 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,81 g, 1,57 mmol). La mezcla se roció con Ar y después se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió KF acuoso 2 M (60 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purifico mediante cromatografía

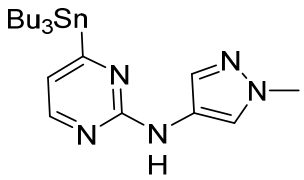
de gel de sílice (0–8 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,4 g, 48 %). MS (ESI^+): m/z = 283,7.

Etapa B. (*R*) -3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il) -1 H-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona. Una mezcla de (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (666 mg, 4,79 mmol), 4-(6-bromopiridin-2-il) -2-(metiltio)pirimidina (1,35 g, 4,79 mmol), (1S, 2S)- N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (136 mg, 0,956 mmol) y CuI (182 mg, 0,956 mmol) en DMSO (15 ml) se rocían con Ar, después se añadió NaN_3 (440 mg, 6,77 mmol). Después, se añadió lentamente una solución de ascorbato de sodio (190 mg, 0,959 mmol) en agua (3 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el pH de la mezcla se ajustó a pH 9-10 mediante la adición de Na_2CO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purifico mediante cromatografía de gel de sílice (0–100 % de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (900 mg, 44 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,84 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,07 - 3,01 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,56 - 2,48 (m, 1H).

Etapa C. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4 -il)pirrolidin-2-ona. Una mezcla de peroximonosulfato de potasio (3,21 g, 5,22 mmol) y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona (1,00 g, 2,61 mmol) en THF (10 ml), H_2O (10 ml) y acetona (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción

se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (500 mg, 42 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,66 - 8,61 (m, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,33 - 8,26 (m, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,60 - 2,47 (m, 1H).

Intermedio 76. *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina

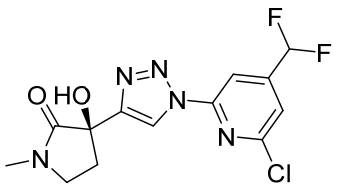


Etapa A. 4-Cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina. Se evacuó un matraz que contenía 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (8,10 g, 83,4 mmol) en THF (150 ml) y se rellenó con N_2 tres veces. La solución se enfrió a -72 °C y se añadió gota a gota LDA (52 ml, 104 mmol, 2 M en THF/heptano/etilbenceno). La solución resultante se agitó a -72 °C durante 30 min. Después, se suspendió 4-cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina (8,00 g, 41,5 mmol) en THF (50 ml) y la solución se añadió a la mezcla de reacción mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a -72 °C durante 2 h, después se calentó hasta 0 °C. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla gota a gota, después la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La torta del filtro se lavó

con EtOAc (300 ml), y el filtrado se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purifico mediante cromatografía de gel de sílice (50-100 de EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,95 g, 34 %). MS (ESI^+): m/z = 209,7.

Etapa B: *N*-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina. A una solución de 4-cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-2-amina (800 mg, 3,82 mmol) y LiCl (970 mg, 22,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió hexa-*n*-butilditina (4,76 g, 8,21 mmol) y la mezcla se roció con N_2. Después, se añadieron Pd2(dba)3 (175 mg, 0,191 mmol) y triciclohexilfosfina (107 mg, 0,382 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró. La torta de filtración se lavó con EtOAc (100 ml) y el filtrado se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20-60 % de EtOAc /éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (720 mg, 40 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,24 - 8,09 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,93 - 6,70 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 1,69 - 1,41 (m, 6H), 1,38 - 1,24 (m, 6H), 1,21 - 0,99 (m, 6H), 0,93 - 0,75 (m, 9H).

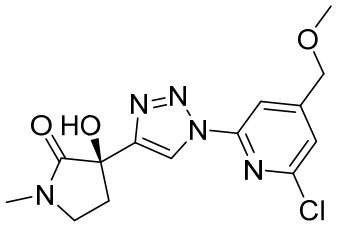
Intermedio 77. (*R*)-3-(1-(6-Cloro-4-(difluorometil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A. 2,6-Dicloro-4-(difluorometil)piridina. A una solución de 2,6-dicloropiridina-4-carboxaldehído (2,00 g, 11,4 mmol) en DCM (100 ml) bajo atmósfera de N_2 a -78 °C se le añadió DAST (5,50 g, 31,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-13 % de EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,9 g, 84 %). MS (ESI^+): m/z = 198,0.

Etapa B. (*R*)-3-(1-(6-Cloro-4-(difluorometil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de 2,6-dicloro-4-(difluorometil)piridina (1,43 g, 7,22 mmol), (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (500 mg, 3,59 mmol), (1*S*,2*S*)-N1,-N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (103 mg, 0,724 mmol) y CuI (138 mg, 0,725 mmol) en DMSO (12 ml) se rociaron con Ar, después se añadió azida de sodio (230 mg, 3,54 mmol). Después, se añadió lentamente a la mezcla de reacción una solución de ascorbato de sodio (145 mg, 0,732 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó secuencialmente con salmuera (3 x 50 ml) y agua (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (50-100 % EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco-amarillo (190 mg, 15 %). MS (ESI^+): m/z = 344,1.

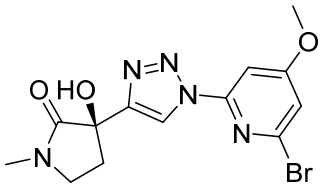
Intermedio 78. (*R*)-3-(1-(6-Cloro-4-(metoximetil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A. 2,6-dicloro-4-(metoximetil)piridina. A una solución de (2,6-dicloropiridin-4-il)metanol (2,50 g, 14,0 mmol) en DMF anhidro (48 ml) se le añadió carbonato de cesio (7,32 g, 22,5 mmol) y yodometano (2,80 g, 19,7 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 12 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl acuoso saturado (2 x 100 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-20 % EtOAc/ éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,0 g, 55 %). MS (ESI^+): m/z = 191,8.

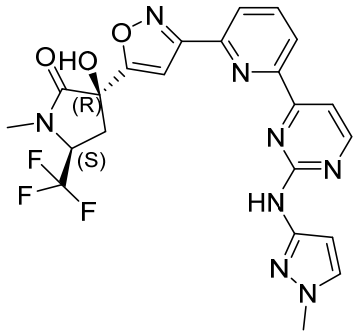
Etapa B. (*R*)-3-(1-(6-Cloro-4-(metoximetil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. El compuesto del título (300 mg, 16 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 77 Etapa B usando 2,6-dicloro-4- (metoximetil) piridina en lugar de 2,6-dicloro-4-(difluorometil)piridina. MS (ESI^+): m/z = 338,1.

Intermedio 79. (*R*)-3-(1-(6-Bromo-4-metoxipiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título (700 mg, 49 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Intermedio 77 Etapa B usando 2,6-dibromo-4-metoxipiridina en lugar de 2,6-dicloro-4-(difluorometil)piridina. MS (ESI$^+$): m/z = 370,0.

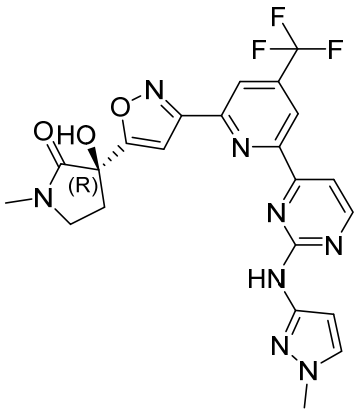
Ejemplo 1: (3*R*,5*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona



A un vial se añadió (3*R*,5*S*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metil-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (Intermedio 8, 97 mg, 0,24 mmol), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(trimetilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 10, 105 mg, 0,31 mmol) y 1,4-dioxano

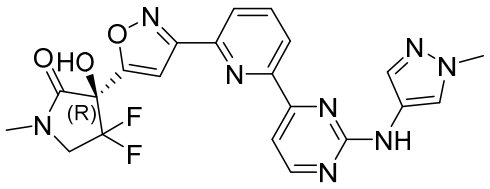
(1,2 ml). A esta mezcla se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (41 mg, 0,04 mmol) y la mezcla resultante de color marrón oscuro se calentó a 110 °C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por RP-HPLC mediante condiciones ácidas usando la columna C7 para proporcionar el compuesto del título (como su sal de TFA) como un sólido amarillo claro (10 mg, 7 %). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,70 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 8,31 – 8,23 (m, 1H), 8,19 – 8,10 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,12 (dd, *J* = 14,6, 8,5 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,46 (dd, *J* = 14,6, 4,9 Hz, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{19}F_3N_8O_3$ 500,1 *m/z* encontrada 501,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 2: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



El compuesto del título (11 mg, sal de TFA, 10 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 1 usando (*R*)-3-(3-(6-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il) isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 6, 66 mg, 0,18 mmol) en lugar de 1-metil-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,87 – 8,78 (m, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,51 – 8,40 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (ddt, *J* = 10,4, 7,0, 3,2 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,80 (ddd, *J* = 13,5, 7,1, 5,0 Hz, 1H), 2,46 (ddd, *J* = 14,0, 8,0, 6,4 Hz, 1H). LC-MS (ESI): Masa calc. para $C_{22}H_{19}F_3N_8O_3$ 500,2 *m/z,* encontrada 501,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

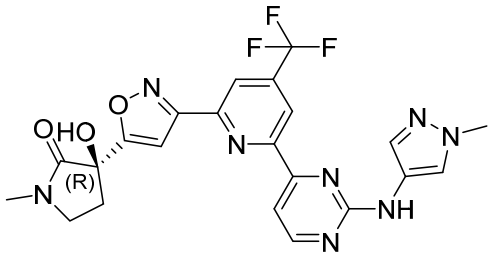
Ejemplo 3: (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



A un vial se le añadió (*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 7, 80 mg, 0,18 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (34 mg, 0,35 mmol), DMSO (anhidro, 0,5 ml) y TFA (0,03 ml, 0,44 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C durante 90 min. Después de que la

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por RP-HPLC mediante condiciones ácidas usando la columna C7 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (5 mg, sal de TFA, 5 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 – 8,50 (m, 2H), 8,20 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,06 – 3,95 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,06 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calc. para $C_{21}H_{18}F_2N_8O_3$ 468,1 *m/z,* encontrada 469,1 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

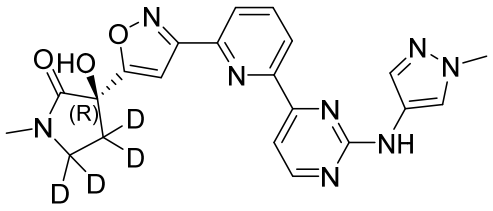
Ejemplo 4: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



A un vial se añadió (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 6, 80 mg, 0,17 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (34 mg, 0,35 mmol), DMSO (anhidro, 0,5 ml) y TFA (0,03 ml, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 90 min y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa. El compuesto se sometió

a purificación mediante RP-HPLC bajo condiciones ácidas usando la columna C7. Se produjo un sólido amarillo (44 mg, sal de TFA, 43 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 – 3,56 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{19}F_3N_8O_3$ 500,2 *m/z,* encontrada 501,1 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

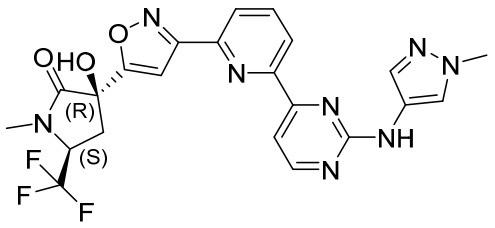
Ejemplo 5: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4



(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona- 4,4,5,5-d_4 (Intermedio 9, 100 mg, 0,24 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (46 mg, 0,48 mmol), DMSO (anhidro, 0,8 ml) y TFA (0,05 ml, 0,60 mmol). La solución resultante se calentó a 150 °C durante 90 min. Después, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa y se sometió directamente a RP-HPLC mediante condiciones básicas usando la columna C8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (7 mg, 7 %). ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H),

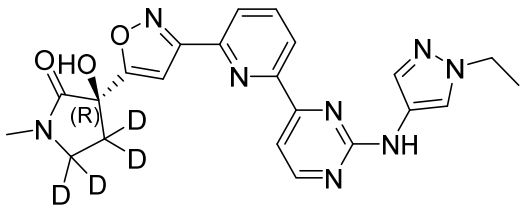
7,64 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{16}D_4N_8O_3$ 436,2 *m/z,* encontrada 437,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 6: (3*R*,5*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona



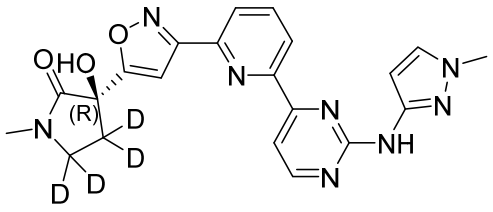
Se combinaron (3*R*,5*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-5-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (Intermedio 8, 100 mg, 0,21 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (40 mg, 0,41 mmol), DMSO (anhidro, 0,8 ml) y TFA (0,04 ml, 0,52 mmol). La solución resultante se calentó a 150 °C durante 90 min. Después, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa y se sometió directamente a RP-HPLC mediante condiciones básicas usando la columna C8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (6 mg, 6 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{19}F_3N_8O_3$ 500,1 *m/z* encontrada 501,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-Etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona-4,4,5,5-d_4



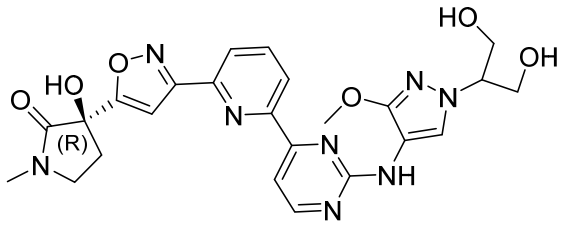
Se combinaron (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona- 4,4,5,5-*d*$_4$ (Intermedio 9, 50 mg, 0,12 mmol), 1-etil-1*H*-pirazol-4-amina (40 mg, 0,36 mmol), DMSO (anhidro, 0,4 ml) y TFA (0,03 ml, 0,36 mmol). La solución resultante se calentó a 150 °C durante 90 min. Después, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa y se sometió directamente a RP-HPLC mediante condiciones básicas usando la columna C8 para proporcionar al compuesto del título un sólido amarillo (9 mg, 17 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,59 – 8,49 (m, 2H), 8,18 – 8,06 (m, 2H), 8,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,3 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{18}D_4N_8O_3$ 450,2 *m/z,* encontrada 451,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona-4,4,5,5-*d*$_4$



Se combinaron (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona- 4,4,5,5-d_4 (Intermedio 9, 150 mg, 0,36 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (104 mg, 1,05 mmol), DMSO (anhidro, 1,2 ml) y TFA (0,08 ml, 1,07 mmol). La solución resultante se calentó a 150 °C durante 90 min. Después, la solución se filtró a través de un filtro de jeringa y se sometió directamente a RP-HPLC mediante condiciones ácidas usando la columna C7 para proporcionar una sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo (14 mg, sal de TFA, 7 %). ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,15 – 8,11 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{16}D_4N_8O_3$ 436,2 *m/z,* encontrada 436,7 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

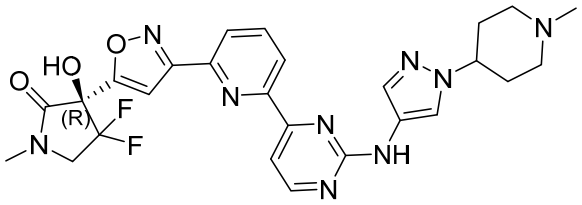
Ejemplo 9: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(1,3-Dihidroxipropan-2-il)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Se combinaron (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 13, 150 mg, 0,36 mmol), 3-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (Intermedio 20, 61 mg, 0,36 mmol), DMSO (anhidro, 0,4 ml), y

TFA (0,03 ml, 0,36 mmol). La solución resultante se calentó a 150 °C durante 90 min. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó directamente por RP-HPLC a través de condiciones básicas con la columna C8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (20 mg, 32 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,15 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 7H), 3,62 – 3,56 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (ddd, *J* = 13,5, 6,9, 5,0 Hz, 1H), 2,47 – 2,38 (m, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{26}N_8O_6$ 522,2 *m/z,* encontrada 523,0 $[M+H]^+$.

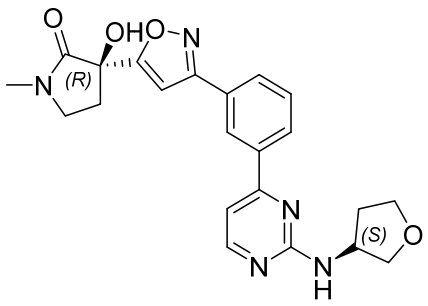
Ejemplo 10: (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



El compuesto del título (3 mg, 5 %) se preparó con condiciones análogas como se describe en el Ejemplo 3 usando 1-(1-metilpiperidin-4-il) -1*H*-pirazol-4-amina (60 mg, 0,33 mmol) en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,14 – 8,03 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 4,06 – 3,92 (m, 2H), 3,09 – 2,95 (m, 6H), 2,37 – 2,16 (m, 12H). LC-MS (ESI): Masa calculada para

$C_{26}H_{27}F_2N_9O_3$ 551,2, m/z encontrada 551,7 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 11: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-(((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.

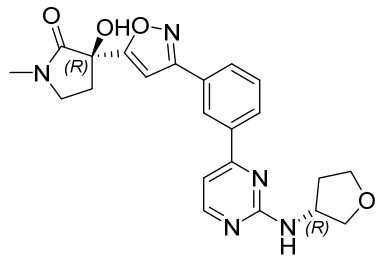


Etapa A: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. Una mezcla de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina (620 mg, 3,9 mmol), (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 11, 1,53 g, 3,98 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(ii) (582 mg, 0,814 mmol) y K_2CO_3 (3 ml, 6 mmol, 2 M en H_2O) en 1,4-dioxano/EtOH (5 ml/1,0 ml) se desgasificó durante 10 min con nitrógeno. Esta mezcla se calentó a 170 °C durante 10 min y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc/H_2O (2 ml/2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron. El material se purificó por cromatografía de gel de sílice (10 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 75 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{19}H_{18}N_4O_3S$, 382,1; m/z encontrada, 383,3 $[M+H]^+$.

Etapa B: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. A (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (1,1 g, 2,9 mmol) en DCM (15 ml), se añadió *m*-CPBA (545 mg, 3,16 mmol). Esta mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió $NaHCO_3$ (10 ml) acuoso saturado. El extracto orgánico se separó y se concentró para dar el compuesto del título (910 mg, 76 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{19}H_{18}N_4O_5S$, 414,1; m/z encontrada, 415,3 $[M+H]^+$.

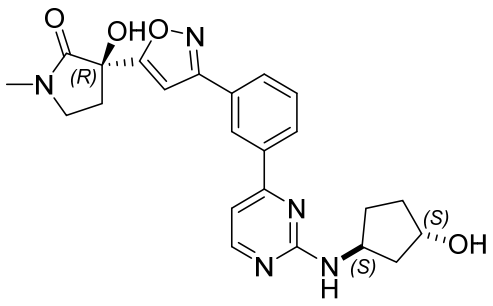
Etapa C: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-(((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. Una mezcla de (*S*)-3-aminotetrahidrofurano (29 mg, 0,34 mmol), (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (140 mg, 0,34 mmol) y Et_3N (0,24 ml, 1,7 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla de reacción, el residuo se purificó con HPLC (columna Xtimate C18, 10 µm, 150 x 40 mm; 20-50 % de ACN/H_2O con 0,05 % de NH_3•H_2O) para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 44 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_4$, 421,2; *m/z* encontrada, 442,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,32 (br s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,05 – 7,97 (m, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 1H), 3,57 – 3,47 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,89 – 2,80 (m, 1H), 2,56 – 2,49 (m, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 1H), 2,23 – 2,19 (m, 1H).

Ejemplo 12: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-(((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



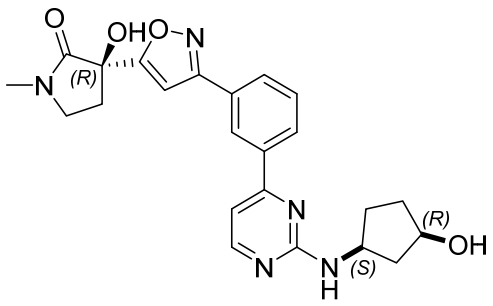
Se preparó (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-(((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (41 mg, 28 %) de manera análoga al Ejemplo 11 Etapa C usando (*R*)-3-aminotetrahidrofurano en lugar de (*S*)-3-aminotetrahidrofurano. MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{23}N_5O_4$, 421,2; m/z encontrada, 422,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,35 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 8,00 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,86 – 4,70 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,87 (dd, *J* = 9,4, 4,2 Hz, 1H), 3,75 – 3,68 (m, 1H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,56 – 2,48 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,27 – 2,19 (m, 1H).

Ejemplo 13: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(3-(2-(((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-1- metilpirrolidin-2-ona.



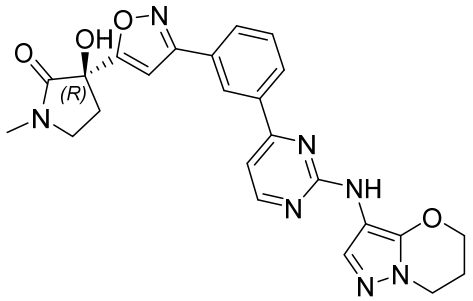
Se preparó (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(3-(2-(((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (48 mg, 48 %) de manera análoga al Ejemplo 11 Etapa C usando (1*S*,3*S*)-3-aminociclopentanol en lugar de (*S*)-3-aminotetrahidrofurano. MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_4$, 435,2; m/z encontrada, 436,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,98 – 7,88 (m, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,65 – 4,54 (m, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 1H), 3,64 – 3,51 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 – 2,67 (m, 1H), 2,45 – 2,37 (m, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 2H), 1,89 – 1,78 (m, 1H), 1,72 – 1,53 (m, 2H).

Ejemplo 14: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(3-(2-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-1- metilpirrolidin-2-ona.



Se preparó (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(3-(2-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-1- metilpirrolidin-2-ona (50 mg, 50 %) de manera análoga al Ejemplo 11 Etapa C usando (1*S*,3*R*)-3-aminociclopentanol en lugar de (*S*)-3-aminotetrahidrofurano. MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{25}N_5O_4$, 435,2; ***m/z*** found, 436,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,54 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,22 – 8,11 (m, 1H), 7,94 (ddd, *J* = 7,7, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,80 – 2,69 (m, 1H), 2,48 – 2,30 (m, 2H), 2,20 – 2,06 (m, 1H), 1,94 – 1,76 (m, 3H), 1,68 – 1,56 (m, 1H).

Ejemplo 15: (*R*)-3-(3-(3-(2-((6,7-Dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4- il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.

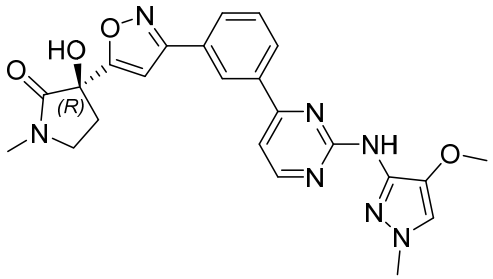


Etapa A: (*R*)-3-(3-(3-(2-cloropirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. 2,4-Dicloropirimidina. (447 mg, 3,00 mmol), (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 11, 1,15 g, 3,00 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(ii) (582 mg, 0,814 mmol) y K_2CO_3 (3 ml, 6 mmol, 2 M en H_2O) en 1,4-dioxano/EtOH (7,0 ml/1,0 ml) se desgasificó

durante 10 min con nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a 170 °C durante 10 min y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc/H_2O (2 ml/2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (1,01 g, 90,8 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{18}H_{15}ClN_4O_3$, 370,1; m/z encontrada, 370,9 $[M+H]^+$.

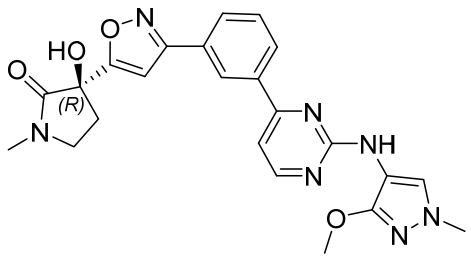
Etapa B: (*R*)-3-(3-(3-(2-((6,7-Dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4- il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de (*R*)-3-(3-(3-(2-cloropirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (185 mg, 0,500 mmol), 6,7-dihidro-5h-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina (139 mg, 0,500 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (14 mg, 0,050 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (23 mg, 0,050 mmol) y Cs_2CO_3 (211 mg, 0,650 mmol) en THF (10 ml) se calentó a 120 °C durante 16 h y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó inicialmente con FCC (MeOH/DCM) y después se purificó posteriormente con HPLC inversa (columna Xtimate C18, 10 µm, 150 x 40 mm; 20-50 % de ACN/H_2O con 0,05 % de NH_3•H_2O) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 7,6 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{23}N_7O_4$, 473,2; m/z encontrada, 473,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 2H), 4,20 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,68 – 3,55 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,43 (ddd, *J* = 13,6, 8,1, 6,6 Hz, 1H), 2,33 (p, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Ejemplo 16: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(3-(2-((4-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5 -il)-1-metilpirrolidin-2-ona.



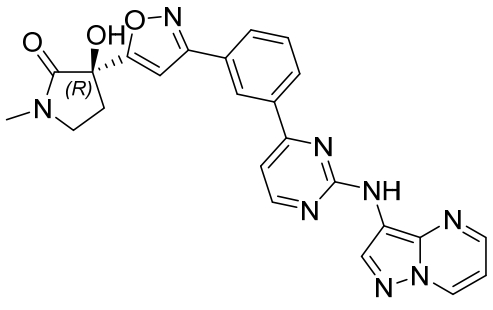
Se preparó (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(3-(2-((4-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5 -il)-1-metilpirrolidin-2-ona (15 mg, 6,4 %) de manera análoga al Ejemplo 15 Etapa B usando 4-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-amina en lugar de 6,7-dihidro-5h-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{23}N_7O_4$, 461,2; m/z encontrada, 461,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,38 – 8,30 (m, 1H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,49 – 2,39 (m, 1H).

Ejemplo 17: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(3-(2-((3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5 -il)-1-metilpirrolidin-2-ona.



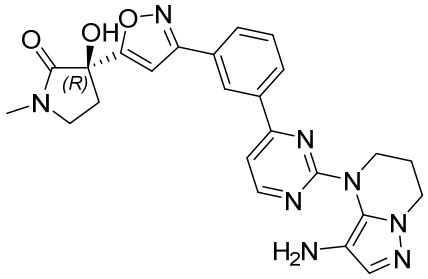
Se preparó (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(3-(2-((3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (24 mg, 14 %) de manera análoga al Ejemplo 15 Etapa B usando 3-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina en lugar de 6,7-dihidro-5h-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{23}N_7O_4$, 461,2; m/z encontrada, 461,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,64 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (dt, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,65 – 3,53 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 1H).

Ejemplo 18: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-(pirazol[1,5-*a*]pirimidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5- il)pirrolidin-2-ona.



Se preparó (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (14 mg, 7,8 %) de manera análoga al Ejemplo 15 Paso B usando pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina en lugar de 6,7-dihidro-5h-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{20}N_8O_3$, 468,2; m/z encontrada, 468,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 9,00 – 8,88 (m, 1H), 8,71 – 8,51 (m, 3H), 8,42 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,1, 4,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,49 – 2,39 (m, 1H).

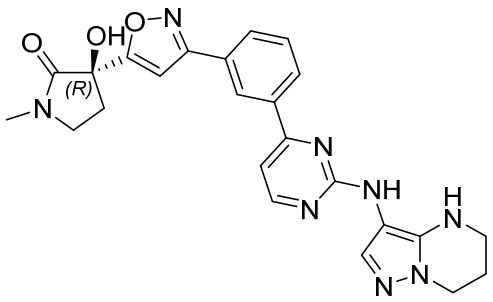
Ejemplo 19: (*R*)-3-(3-(3-(2-(3-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-4(5*H*)-il)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



Se preparó (*R*)-3-(3-(3-(2-(3-amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-4(5*H*)-il)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (4,0 mg, 1,6 %) de manera análoga al Ejemplo 15 Etapa B usando 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-amina en lugar de 6,7-dihidro-5h-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{24}N_8O_3$, 472,2; m/z encontrada, 472,9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 – 8,51 (m, 2H), 8,28 – 8,16 (m, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 –

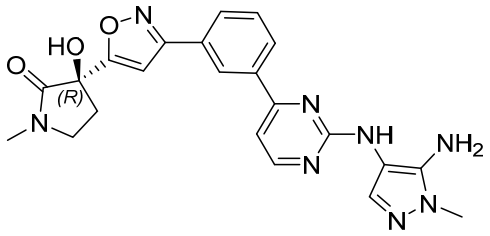
7,43 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 2H), 4,23 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,66 – 3,56 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,52 – 2,37 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 2H).

Ejemplo 20: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)amino)pirimidina -4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



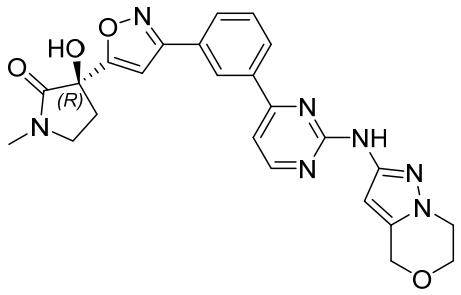
Se preparó (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (48 mg, 20 %) de manera análoga al Ejemplo 15 Etapa B usando 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5 -*a*]pirimidin-3-amina en lugar de 6,7-dihidro-5h-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{24}N_8O_3$, 472,2; m/z encontrada, 472,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,75 – 8,69 (m, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,12 – 8,03 (m, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,58 – 4,47 (m, 2H), 4,34 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,69 – 3,56 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 2,41 – 2,32 (m, 2H).

Ejemplo 21: (*R*)-3-(3-(3-(2-((5-Amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



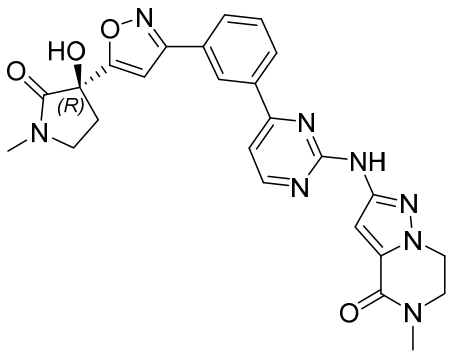
Se preparó (*R*)-3-(3-(3-(2-((5-Amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (10 mg, 3,9 %) de manera análoga al Ejemplo 15 Paso B usando 1-metil-1*H*-pirazol-4,5-diamina en lugar de 6,7- dihidro-5h-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_3$, 446,2; m/z encontrada, 446,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,37 – 8,28 (m, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,69 – 3,54 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,82 – 2,75 (m, 1H), 2,51 – 2,38 (m, 1H).

Ejemplo 22: (*R*)-3-(3-(3-(2-((6,7-Dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



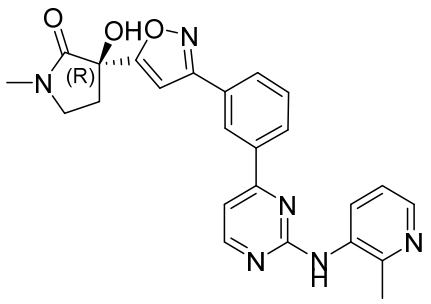
Se preparó (*R*)-3-(3-(3-(2-((6,7-Dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (22 mg, 4,6 %) de manera análoga al Ejemplo 15 Etapa B usando 6,7-dihidro-4h-pirazolo. [5,1-*c*][1,4]oxazin-2-amina en lugar de 6,7-dihidro-5h-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{23}N_7O_4$, 473,2; m/z encontrada, 474,4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,65 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,34 – 8,24 (m, 1H), 8,12 – 8,01 (m, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,09 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,02 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,56 – 3,38 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,65 – 2,58 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H).

Ejemplo 23: (*R*)-2-((4-(3-(5-(3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)fenil)pirimidin-2-il)amino)- 5-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona.



Se preparó (*R*)-2-((4-(3-(5-(3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)fenil)pirimidin-2-il)amino)- 5-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona (18 mg, 3,6 %) de manera análoga al Ejemplo 15 Etapa B usando 2-amino-5-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona en lugar de 6,7-dihidro-5h-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{24}N_8O_4$, 500,2; m/z encontrada, 500,9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,33 – 8,25 (m, 1H), 8,12 – 7,99 (m, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,36 (dd, *J* = 6,7, 5,9 Hz, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,62 (dd, *J* = 7,4, 5,9 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,53 – 2,35 (m, 1H).

Ejemplo 24: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((2-metilpiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidina -2-ona

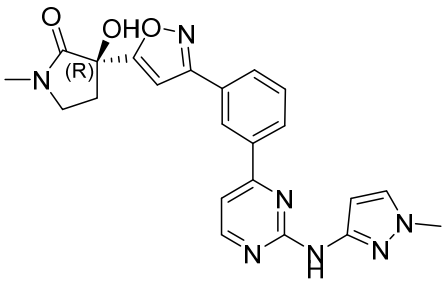


Etapa A: 4-Cloro-*N*-(2-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-amina. Se añadieron 2-metilpiridin-3-amina (400 mg, 3,70 mmol) y THF (10 ml) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml, secado en horno y purgado con nitrógeno. Esta mezcla se enfrió a -72 °C en un baño de EtOH/hielo seco y la mezcla resultante se trató con LDA (2,2 ml, 2 M en THF, 4,4 mmol), en porciones durante 3 min. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78 °C (hielo seco/EtOH), se trató con 4-cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina (400 mg, 2,08 mmol) en THF (5 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta secarse al vacío para dar un aceite viscoso amarillo. El aceite se sometió entonces a cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc/éter de pet) para dar 4-cloro-*N*-(2-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido blanco (490 mg, 63 %). LCMS (ESI): Masa calculada Para $C_{10}H_9ClN_4$ 220,05 *m/z*, encontrada 221,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((2-metilpiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidina -2-ona. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 11, 250 mg, 0,651 mmol), 4-cloro-*N*-(2-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,906 mmol), K_3PO_4 (415 mg,

1,96 mmol) y 1,4-dioxano/H_2O (4:1) (8 ml) se añadieron a un recipiente de reacción de 40 ml purgado con nitrógeno, que posteriormente se evacuó y se rellenó con argón (x 3), se trató con $Pd(dtbpf)Cl_2$ (55 mg, 0,084 mmol) y se calentó durante 1 h a 80 °C El recipiente de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar un aceite viscoso casi negro. Después, este aceite se sometió a HPLC (columna Xtimate C18, 10 µm, 150 x 40 mm; 20-50 % de ACN / H_2O con 0,05 % de $NH_3•H_2O$) para dar, después de la liofilización, el compuesto del título como un sólido blanco (99 mg, 34 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{22}N_6O_3$ 442,18 *m/z*, encontrada 443,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,35 - 2,25 (m, 1H).

Ejemplo 25: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona



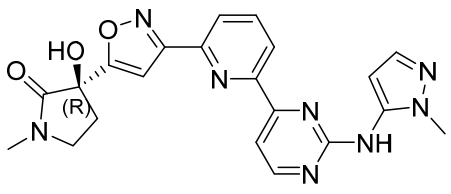
Etapa A: 2-((1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4(1*H*)-ona. Se combinaron 2-(metiltio)pirimidin-4(3*H*)-ona (1 g, 7 mmol) y 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (1,0 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se calentó a 170 °C durante 30 min antes de que se formara un sólido amarillo. Después de este tiempo, el recipiente de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar gradualmente a temperatura ambiente. El sólido se trituró con etanol (10 ml) y se filtró para proporcionar 2- ((1-metil-1 H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-(1*H*)-ona como un sólido incoloro (1,1 g, 82 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_8H_9N_5O$, 191,08, *m/z* encontrada 191,8 $[M+H]^+$.

Etapa B: 4-Cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina. Se combinaron oxicloruro de fósforo (8,5 ml) y 2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4(1*H*)-ona (500 mg, 2,62 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de este tiempo, el recipiente de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad *al vacío*, y el residuo se suspendió en H_2O (10 ml), se trató con $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 10 ml), y se extrajo con DCM (10 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad *al vacío* para dar 4-cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido incoloro (510 mg, 87 %). LCMS (ESI): Masa calculada de $C_8H_8ClN_5$ 209,05 *m/z*, encontrada 210,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona. 4-Cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina (100 mg, 0,477 mmol), (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 11, 183 mg, 0,477 mmol), K_3PO_4 (304 mg, 1,43 mmol) y 1,4-dioxano/H_2O (4:1) (2 ml) se añadieron a un tubo de

microondas de 5 ml secado en horno y purgado con N_2, tratado con Pd(dtbpf)Cl_2 (31 mg, 0,048 mmol) y se calentó durante 1 hora a 80 °C mediante irradiación con microondas. Después de este tiempo, el recipiente de reacción se retiró del reactor de microondas y se dejó enfriar gradualmente hasta temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta sequedad al vacío para dar un aceite marrón. El aceite se sometió a HPLC (columna Welch Xtimate C18, 5 µm, 150 x 30 mm; 30-60 % de MeCN/agua con 0,05 % de NH_3•H_2O + 10 mM NH_4HCO_3) para dar, después de la liofilización, el compuesto del título como un sólido incoloro (95,7 mg, 45 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{21}N_7O_3$ 431,17 *m/z*, encontrada 432,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,81 (s, 1H), 8,66 - 8,60 (m, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,70 - 6,66 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H).

Ejemplo 26: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



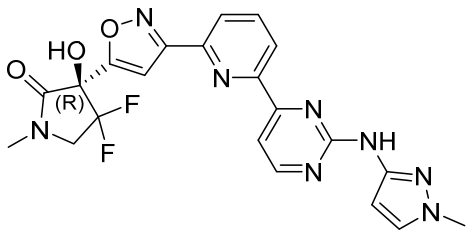
Etapa A: 4-Cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina. 4-cloro-2-(metilsulfonil)pirimidina (530 mg, 2,75 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (294 mg, 3,03 mmol) y THF anhidro (15 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió LiHMDS (5,5 ml, 1,0 M en THF, 5,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla se inactivó con 1 ml de NH_4Cl saturado acuoso y después se concentró a sequedad *al vacío*. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice (0-70 % de EtOAc/éter de pet) para dar 4-cloro-*N*-(1-metil-1 H-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina como un sólido amarillo claro (510 mg, 88 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (br s, 1H), 6,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,72 - 3,69 (m, 3H).

Etapa B: *N* -(1-Metil-1*H-pirazol-5-il*)-4-(trimetilestannil)pirimidin-2-amina. 4-Cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)pirimidin-2-amina (360 mg, 1,72 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (198 mg, 0,172 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildistanano (776 mg, 2,37 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (8 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml ajustado con un condensador de reflujo, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h y se tornó marrón. Después de este tiempo, el recipiente de reacción se eliminó del baño de aceite y se dejó enfriar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{11}H_{17}N_5Sn$ 339,05 *m/z*, encontrada 340,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. (*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 13, Etapa A, 100 mg,

0,296 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (34 mg, 0,030 mol), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(trimetilestannil)pirimidin-2-amina (2,8 ml, 0,21 M en dioxano), CuI (5,6 mg, 0,030 mmol) y DMF anhidro (3 ml) se combinaron bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h y se tornó marrón. Después de este tiempo, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se sometió a HPLC (columna Phenomenex C18, 75 x 30 mm, 3 µm, 18-48 % (v/v) CH_3CN/H_2O con 0,05 % NH_3) para dar (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona como un sólido blanco (70,8 mg, 54 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_3$ 432,17 *m/z*, encontrada 433,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,70 - 8,65 (m, 1H), 8,40-8,32 (m, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 2H), 7,95 - 7,90 (m, 1H), 7,41 - 7,80 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,38 - 6,33 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55 -3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H).

Ejemplo 27: (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Etapa A: (*E*)-6-cloropicolinaldehído oxima. 6-cloropicolinaldehído (5,0 g, 35,3 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3,19 g, 45,9 mmol), acetato de sodio

(5,80 g, 70,6 mmol) y EtOH (20 ml) se añadieron a un matraz de tres bocas de 250 ml. La mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró por succión, y la torta de filtrado se lavó con etanol (30 ml ×3). Los filtrados se combinaron y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para dar 6-cloropicolinaldehído oxima como un sólido blanco (5,0 g, 90 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_6H_5ClN_2O$ 156,0 *m/z*, encontrada 156,8 $[M+H]^+$.

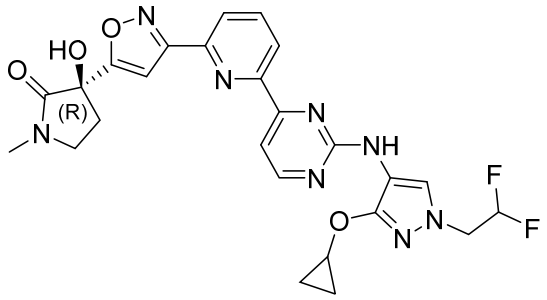
Etapa B: Cloruro de *6-Cloro-N-hidroxipicolinimidoilo.* 6-cloropicolinaldehído oxima (4,5 g, 29 mmol) y DMF (15 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 50 ml, y se añadió NCS (4,5 g, 34 mmol) en 3 lotes. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml × 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad al vacío para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se sometió después a cromatografía de gel de sílice (0-25 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar cloruro de 6-cloro-*N*-hidroxipicolinimidoilo *como un* sólido amarillo (6,2 g, 95 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_6H_4Cl_2N_2O$ 189,97 *m/z* encontrada 190,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H).

Etapa C: (*R*)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Cloruro de 6-cloro-*N*-hidroxipicolinimidoilo (400 mg, 2,09 mmol), (*R*)-3-etinil-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 2, 368 mg, 2,10 mmol), TEA (0,50 ml, 4,0 mmol) y DCM (8 ml) se añadieron a un matraz de fondo

redondo de 25 ml. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad *al vacío* para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se sometió después a cromatografía de gel de sílice (0-70 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar (*R*)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un aceite incoloro (500 mg, 40 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{13}H_{10}ClF_2N_3O_3$ 329,04 *m/z* encontrada 330,0 $[M+H]^+$.

Etapa D: (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. (*R*)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (200 mg, 0,607 mmol), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 24, 204 mg, 0,604 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml) se añadieron a matraz de fondo redondo de 50 ml. Después se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (88 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se calentó durante 1 h a 100 °C. El recipiente de reacción se retiró del manto de calentamiento y se dejó enfriar gradualmente hasta temperatura ambiente. Después la reacción se diluyó con agua (4 ml), se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (6 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad al vacío para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se sometió entonces a HPLC (columna Welch Xtimate C18 5 µm, 150 x 30 mm (Isocrático: 28-58 % de ACN (v/v)/agua (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (6,8 mg, 2 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{18}F_2N_8O_3$ 468,2 *m/z* encontrada 469,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,67 - 8,62 (m, 1H), 8,52 - 8,45 (m, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,74 - 6,71 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,97 (s, 3H).

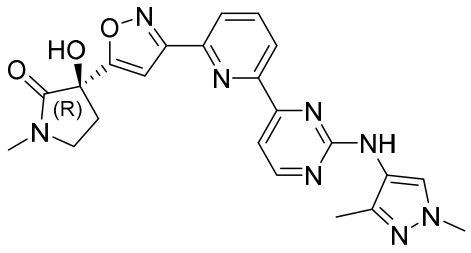
Ejemplo 28: (*R*)-3-(3-(6-(2-((3-ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 13, 120 mg, 0,289 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron a un matraz de 40 ml, que se cargó con 3-ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-amina (Intermedio 14, 275 mg, 1,35 mmol) y TsOH (60 mg, 0,35 mmol). La mezcla resultante se calentó a 115 °C durante 16 h. El recipiente de reacción se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con NaOH (1 M, 10 ml x 3) acuoso, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró a sequedad *al vacío* para dar un aceite negro. Después, el aceite se sometió a HPLC (columna Welch Xtimate C18, 5 µm, 150 x 30 mm; 35-65 % de ACN/agua con 0,05 % de $NH_3•H_2O$ + 10 mM NH_4HCO_3), y después se sometió a SFC (columna DAICEL CHIRALPAK® AD, 10 µm, 250 x 30 mm; 55 % (v/v) IPA que contiene 0,1 % de 25 % NH_3 acuoso) /CO_2) para dar (*R*)-3-(3-(6-(2-((3-ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido amarillo (57,62 mg, 34 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{24}F_2N_8O_4$ 538,51, m/z encontrada 539,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (br s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 2H), 7,95 (br s, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,95 - 6,60 (m, 1H), 6,52 - 6,16 (m, 1H), 4,62 - 4,41 (m, 2H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 0,72 - 0,63 (m, 4H).

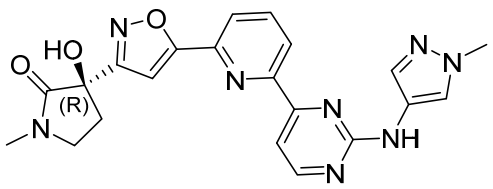
Ejemplo 29: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (intermedio 13, 100 mg, 0,241 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml) se añadieron a un matraz de 40 ml, que se cargó con 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina (240 µl, 2,53 mmol) y TsOH (50 mg, 0,29 mmol). La mezcla se calentó a 115 °C durante 16 h. El recipiente de reacción se retiró del manto de calentamiento y se dejó enfriar gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con NaOH acuoso (2 N, 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar un sólido verde. El sólido se sometió a HPLC (columna Boston Prime C18, 5 µm, 150 x 30 mm; 25-55 % de ACN/agua con 0,05 % de NH_3•H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3) para dar (*R*)-3-(3-(6-(2-

((1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido amarillo (59,8 mg, 52 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_3$ 446,18 *m/z* encontrada 447,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (br s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,47 - 8,39 (m, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 7,91 (br s, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 2,15 (s, 3H).

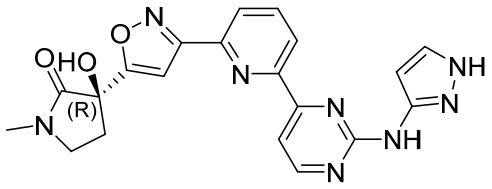
Ejemplo 30: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona.



Se combinaron (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 21, 300 mg, 0,722 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (140 mg, 1,44 mmol), DMSO (anhidro, 2,4 ml) y TFA (0,17 ml, 2,16 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 150 °C durante 90 min. Después de que la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por RP-HPLC (columna Welch Xtimate C18, 5 µm, 150 x 30 mm; 35-65 % de ACN/agua con 0,05 % de NH_3•H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3) para dar un sólido amarillo (50 mg, 16 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J*

= 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 1H), 7,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,62 – 3,51 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (dt, *J* = 13,2, 5,0 Hz, 1H), 2,39 (dt, *J* = 13,2, 7,9 Hz, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_3$ 432,2 *m/z,* encontrada 433,0 $[M+H]^+$.

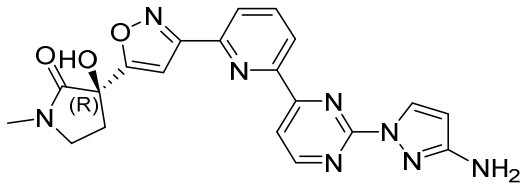
Ejemplo 31: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona.



(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 13, 60 mg, 0,144 mmol) y DMSO (0,48 ml) se añadieron a un vial, que se cargó con 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (53 mg, 0,29 mmol) y TFA (30 µl, 0,36 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C durante 75 min. El recipiente de reacción se retiró del manto de calentamiento y se dejó enfriar gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se sometió directamente a purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título como su sal de TFA como un sólido amarillo (13 mg, 16 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{18}N_8O_3$ 418,2 m/z encontrada 418,8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,88 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,45 – 8,32 (m, 1H), 8,25 – 8,10

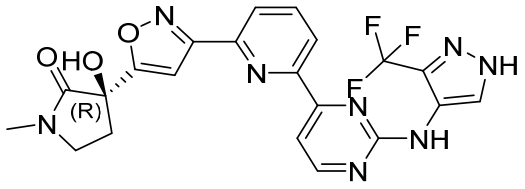
(m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,65 – 3,52 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 12,4, 6,9, 4,7 Hz, 1H), 2,43 (dq, *J* = 13,8, 7,1, 6,6 Hz, 1H). La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 32: (*R*)-3-(3-(6-(2-(3-Amino-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi -1-metilpirrolidin-2-ona.



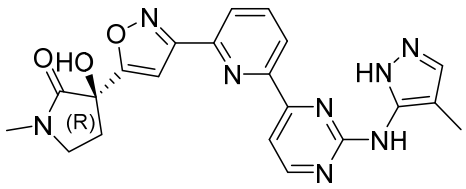
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (5 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 9,03 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,87 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (ddd, *J* = 13,6, 7,2, 4,9 Hz, 1H), 2,43 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 6,4 Hz, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{18}N_8O_3$ 418,2 *m/z* encontrada 418,8 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 33: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



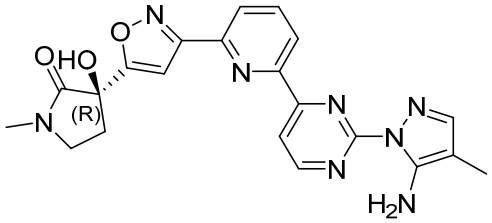
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (15 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,26 – 8,21 (m, 1H), 8,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,62 – 3,57 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,81 – 2,75 (m, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{17}F_3N_8O_3$ 486,1 *m/z* observado 487,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 34: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((4-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilo)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (33 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,76 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (ddd, J = 13,6, 7,2, 4,8 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 14,0, 8,1, 6,4 Hz, 1H). Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_3$ 432,2 *m/z* encontrada 433,8 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

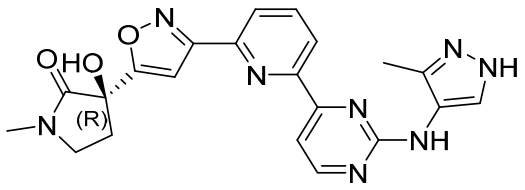
Ejemplo 35: (*R*)-3-(3-(6-(2-(5-Amino-4-metil-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (11 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 9,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,27 – 8,23 (m, 1H), 8,17 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,63 – 3,56 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,81 – 2,75 (m, 1H), 2,47 – 2,41 (m, 1H), 2,07 (s, 3H). Masa

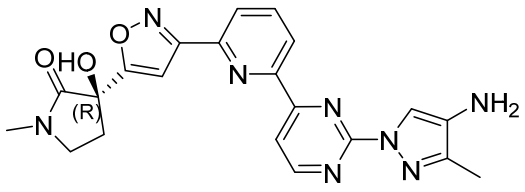
calculada para $C_{21}H_{17}F_3N_8O_3$ 432,2 *m/z* observado 433,4 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 36: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((3-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilo)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



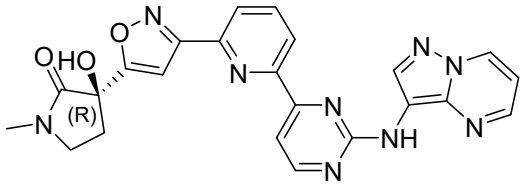
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (10 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,5, 7,3, 4,7 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 13,6, 8,1, 6,3 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H). Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_3$ 432,2 *m/z* encontrada 433,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 37: (*R*)-3-(3-(6-(2-(4-Amino-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (5 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,81 – 8,77 (m, 2H), 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,62 – 3,57 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (ddd, J = 13,5, 7,3, 4,7 Hz, 1H), 2,46 – 2,39 (m, 4H). Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_3$ 432,2 *m/z* encontrada 433,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

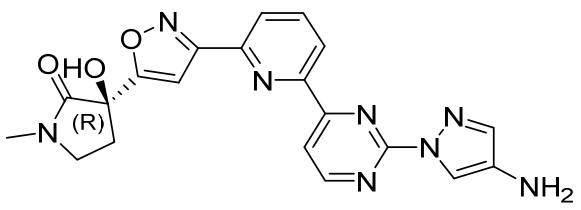
Ejemplo 38: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (9 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR

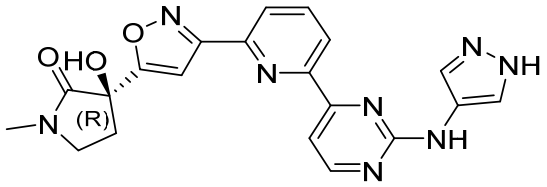
(600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,90 (dd, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 8,82 – 8,73 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 – 8,50 (m, 2H), 8,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,03 (dd, *J* = 7,1, 4,0 Hz, 1H), 3,63 – 3,56 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,5, 7,2, 4,7 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 13,5, 8,1, 6,4 Hz, 1H). Masa calculada para $C_{23}H_{19}N_9O_3$ 469,1 *m/z* encontrada 470,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 39: (*R*)-3-(3-(6-(2-(4-Amino-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi -1-metilpirrolidin-2-ona.



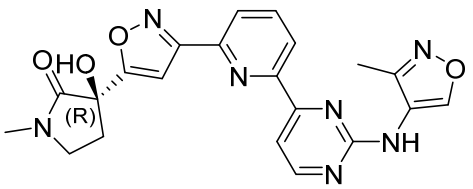
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (3 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,98 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,78 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,65 – 3,54 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (ddd, *J* = 13,6, 7,3, 4,7 Hz, 1H), 2,43 (ddd, *J* = 13,5, 8,1, 6,4 Hz, 1H). Masa calculada para $C_{20}H_{18}N_8O_3$ 418,2 *m/z* encontrada 487,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 40: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona.



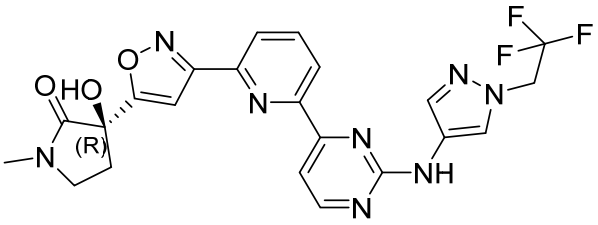
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (33 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 8,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,11 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,01 – 7,96 (m, 2H), 7,95 – 7,87 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 3,63 – 3,56 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,81 – 2,74 (m, 1H), 2,45 – 2,38 (m, 1H). Masa calculada para $C_{20}H_{18}N_8O_3$ 418,2 *m/z* encontrada 487,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 41: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((3-metilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (39 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 9,09 (s, 1H), 8,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,64 – 3,53 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (ddd, J = 13,5, 7,2, 4,8 Hz, 1H), 2,42 (ddd, J = 13,4, 8,0, 6,4 Hz, 1H), 2,38 (d, J = 0,6 Hz, 3H). Masa calculada para $C_{21}H_{19}N_7O_4$ 433,15 *m/z* encontrada 434,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

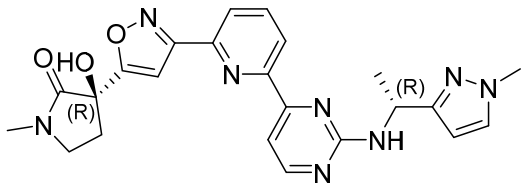
Ejemplo 42: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (40 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,95 (dd, J = 17,5, 8,7 Hz, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 2,98

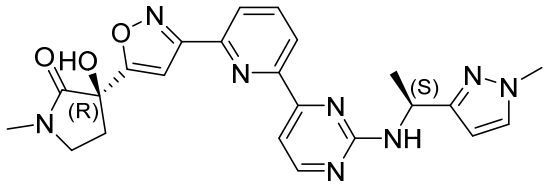
(s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,6, 7,2, 4,7 Hz, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H). Masa calculada para $C_{22}H_{19}F_3N_8O_3$ 500,2 *m/z* encontrada 501,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 43: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin- 4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



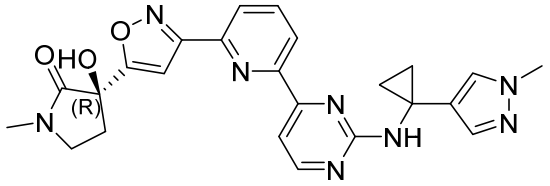
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 66. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1. A continuación, el producto se purificó adicionalmente mediante SFC (CHIRALCEL® OJ-H, 5 µm, 250 x 21 mm, fase móvil: 25 % de metanol, 75 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título como primer pico de elución (18 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,36 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (ddd, *J* = 13,5, 7,0, 5,0 Hz, 1H), 2,41 (ddd, *J* = 13,4, 8,0, 6,6 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H). Masa calculada para $C_{23}H_{24}N_8O_3$ 460,2 *m/z* encontrada 461,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin- 4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



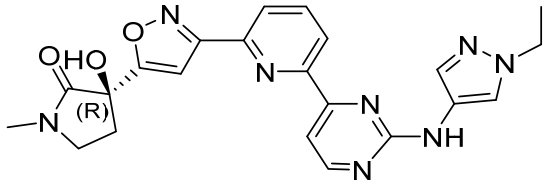
El compuesto del título se aisló como el segundo pico de elución de la mezcla de reacción en el Ejemplo 43 para proporcionar el compuesto del título (18 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,36 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 – 3,52 (m, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (ddd, *J* = 13,5, 6,9, 4,9 Hz, 1H), 2,41 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 6,6 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H). Masa calculada para $C_{23}H_{24}N_8O_3$ 460,2 *m/z* encontrada 461,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)ciclopropil)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 66. El compuesto se purificó mediante purificación HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C1 para proporcionar el compuesto del título (6 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,27 – 8,20 (m, 1H), 8,18 – 8,10 (m, 1H), 8,03 – 7,94 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (ddd, *J* = 13,5, 7,3, 4,7 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 13,6, 8,2, 6,3 Hz, 1H), 1,43 – 1,26 (m, 4H). Masa calculada para $C_{20}H_{18}N_8O_3$ 472,2 *m/z* encontrada 473,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

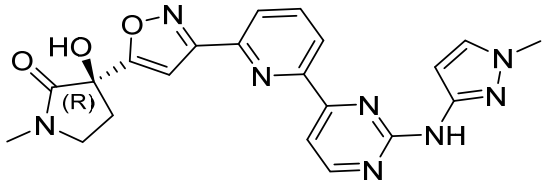
Ejemplo 46: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-Etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (58 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 – 8,47 (m, 2H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,5, 6,9, 5,0 Hz,

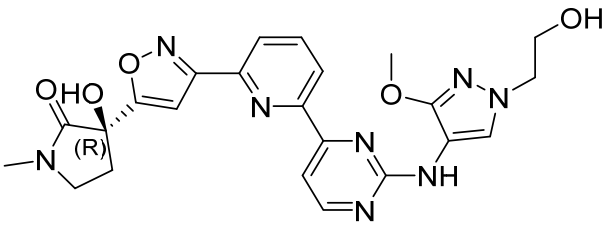
1H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 1,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_3$ 446,2 *m/z* encontrada 446,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



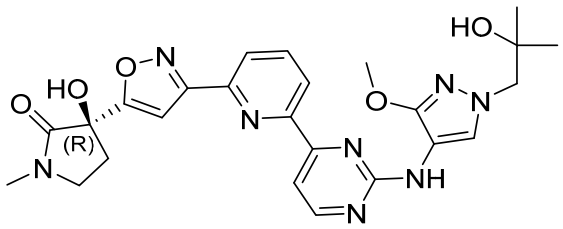
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 10 µm, 150 x 40 mm; 20-50 % de ACN/H_2O con 0,05 % de NH_3•H_2O) para proporcionar el compuesto del título (49 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,5, 6,9, 5,0 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 6,6 Hz, 1H). Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_3$ 432,2 *m/z* encontrada 432,7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(2-hidroxietil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin -2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona.



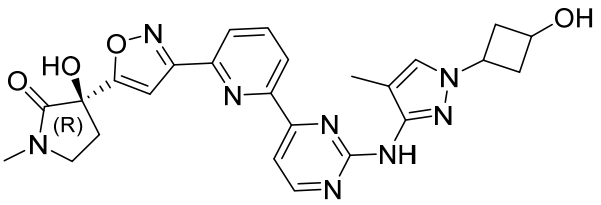
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C7 para proporcionar el compuesto del título (26 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,62 – 3,55 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,49 – 2,38 (m, 1H). Masa calculada para $C_{23}H_{24}N_8O_5$ 492,2 *m/z* encontrada 493,3 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 49: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C7 para proporcionar el compuesto del título (44 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,99 – 7,85 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,63 – 3,53 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,42 (dt, *J* = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 1,24 (s, 6H). Masa calculada para $C_{25}H_{28}N_8O_5$ 520,2 *m/z* encontrada 521,3 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

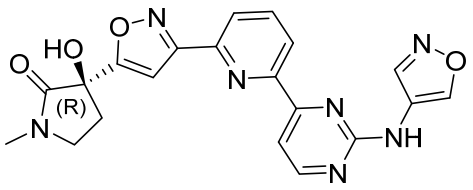
Ejemplo 50: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(3-hidroxiciclobutil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridina -2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C7 para proporcionar el compuesto del título (35 %) como su sal de TFA. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 – 8,44 (m, 2H), 8,22 – 8,18 (m, 1H), 8,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 5,01 – 4,91 (m, 1H), 4,58 (ddt, *J* = 7,5, 6,5, 4,0 Hz, 1H), 3,58 (ddt, *J* = 10,3, 6,7, 3,0 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,84 – 2,70 (m,

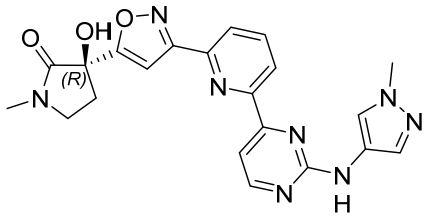
4H), 2,55 – 2,38 (m, 4H), 2,25 (s, 3H). Masa calculada para $C_{25}H_{26}N_8O_4$ 502,2 *m/z* encontrada 503,0 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 51: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(isoxazol-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2 -ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (7 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,17 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 8,21 – 8,07 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,6, 6,9, 5,0 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 6,7 Hz, 1H). Masa calculada para $C_{20}H_{17}N_7O_4$ 419,1 *m/z* encontrada 420,2 $[M+H]^+$.

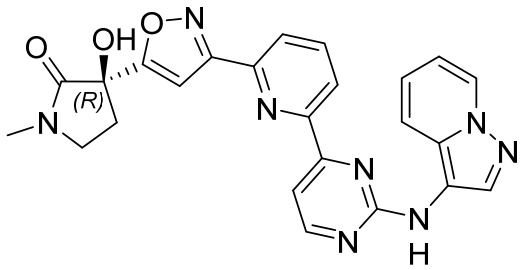
Ejemplo 52: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilo)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C2 para proporcionar el compuesto del título (64 %).

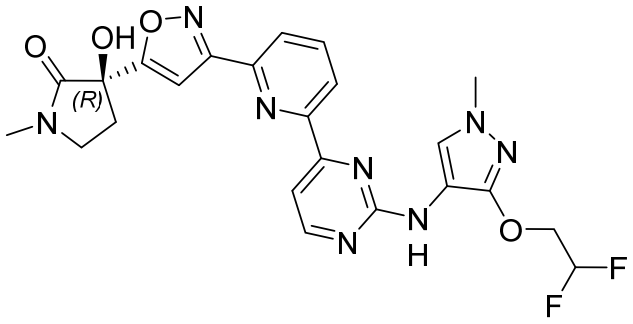
El compuesto del título también se preparó mediante el siguiente método. Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2 -ona (100 mg, 0,24 mmol, Intermedio 13), 4-amino-1-metilpirazol (70 mg, 0,72 mmol) y TFA (0,037 ml, 0,48 mmol) en DMSO (1 ml) se calentaron a 145 °C durante 1 h, después se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una mezcla de agitación rápida de 0,5 M K_2CO_3 acuoso (10 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. El precipitado que se formó se recogió por filtración y se lavó con agua helada (5 ml). El sólido marrón obtenido se secó al aire durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (78 mg, 75 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 433,4.

Ejemplo 53: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilamin)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



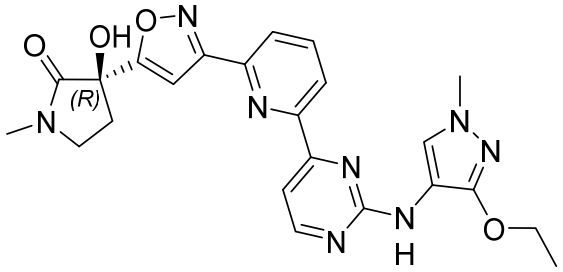
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (32 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (dt, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 2H), 7,91 - 7,78 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 469,5.

Ejemplo 54: (*R*)-3-(3-(6-(2-((3-(2,2-Difluoroetoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



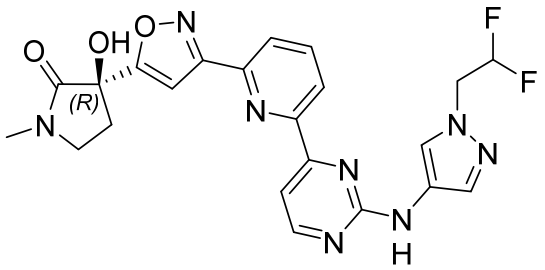
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (35 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 – 8,08 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,33 (tt, J = 54,8, 3,8 Hz, 1H), 4,39 (td, J = 14,7, 3,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,57 – 3,39 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,70 – 2,53 (m, 1H), 2,34 – 2,18 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 513,5.

Ejemplo 55: (*R*)-3-(3-(6-(2-((3-etoxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



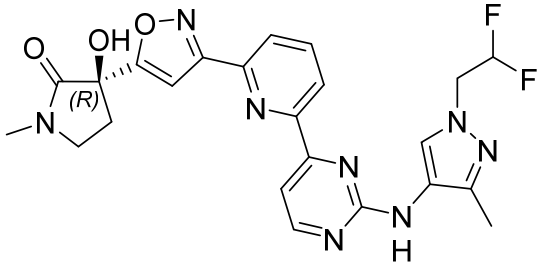
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (25 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 – 8,05 (m, 2H), 7,81 – 7,68 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,55 – 3,38 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,35 – 2,19 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 477,5.

Ejemplo 56: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



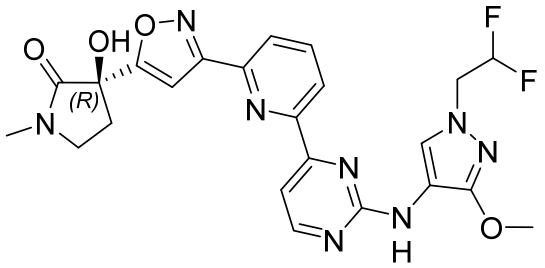
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (35 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,26 – 8,14 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,73 – 7,58 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,37 (tt, J = 55,0, 3,8 Hz, 2H), 4,72 – 4,55 (m, 2H), 3,57 – 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,39 – 2,20 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 483,4.

Ejemplo 57: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



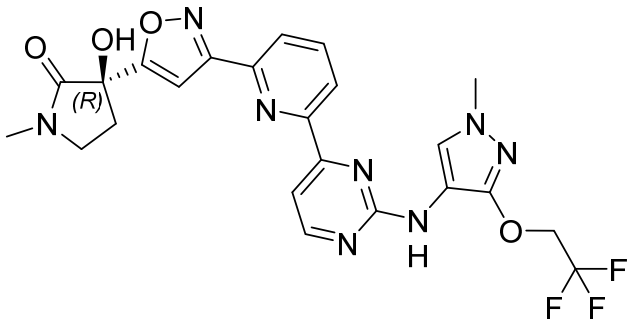
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (30 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,24 – 8,11 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,35 (tt, *J* = 55,2, 3,9 Hz, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 3,59 – 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 497,4.

Ejemplo 58: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (20 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 – 8,09 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,32 (tt, J = 55,3, 3,9 Hz, 1H), 4,56 – 4,39 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,57 – 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 513,5.

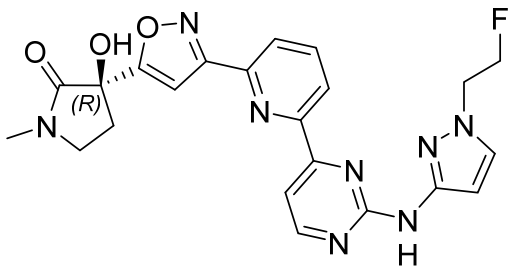
Ejemplo 59: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (24 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 – 8,03 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,78 (q, J = 9,0 Hz, 2H),

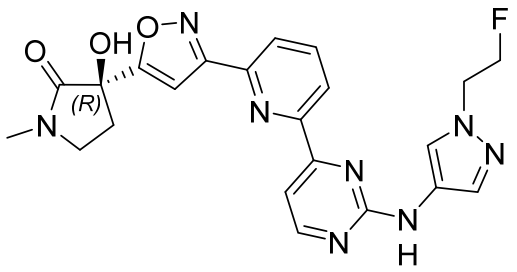
3,74 (s, 3H), 3,57 – 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 – 2,55 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 531,4.

Ejemplo 60: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2-Fluoroetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



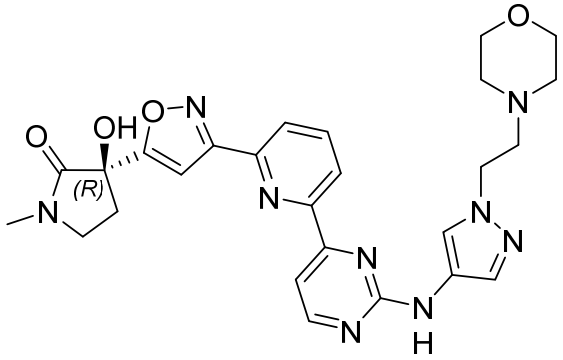
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (33 %). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 2H), 4,77 (dt, *J* = 47,3, 4,7 Hz, 2H), 4,36 (dt, *J* = 27,6, 4,8 Hz, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 465,3.

Ejemplo 61: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2-fluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.



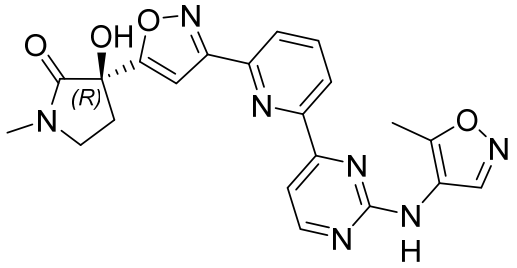
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (54 %). ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,53 - 8,45 (m, 1H), 8,20 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,78 (dt, *J* = 47,3, 4,8 Hz, 2H), 4,55 - 4,36 (m, 2H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 465,4.

Ejemplo 62: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridina -2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C7 para proporcionar el compuesto del título como su sal de TFA (23 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,79 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 – 8,46 (m, 1H), 8,25 – 8,12 (m, 3H), 7,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,59 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,55 – 3,02 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 533,4. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

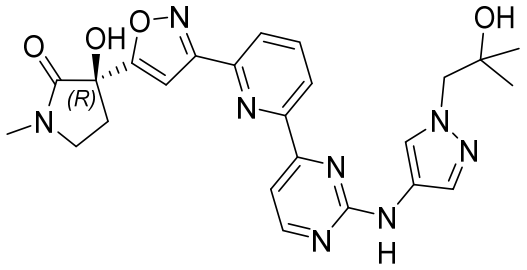
Ejemplo 63: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((5-metilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para proporcionar el compuesto del título (5,6 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,44 - 8,32 (m, 1H), 8,24 - 8,05 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,55 - 3,41 (m,

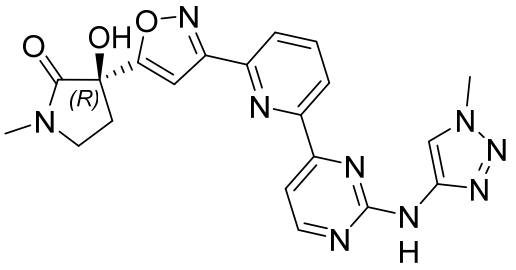
2H), 2,86 (s, 3H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,35 - 2,22 (m, 1H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 434,3.

Ejemplo 64: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridina -2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona.



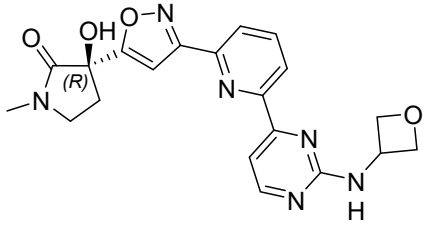
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C7 para proporcionar el compuesto del título como su sal de TFA (17 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,56 – 8,46 (m, 1H), 8,26 – 8,13 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 1,10 (s, 6H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 491,4. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 65: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



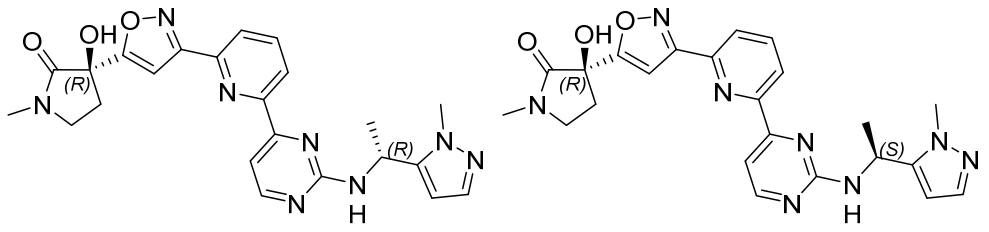
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 31. El compuesto se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios ácidos y columna C7 para proporcionar el compuesto del título como su sal de TFA (9,4 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 8,35 – 8,13 (m, 3H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,57 – 3,44 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,70 – 2,57 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 434,2. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 66: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin- 2-ona.



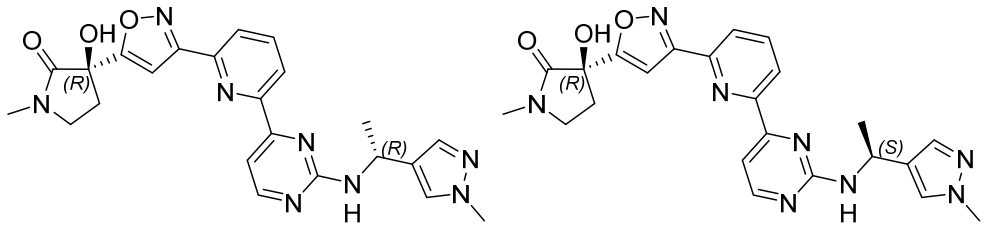
A un vial que contenía (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-metilsulfonil) pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 13, 50 mg, 0,12 mmol) se añadió oxetan-3-amina (18 mg, 0,24 mmol) seguido de DMA (0,5 ml) y DIPEA (0,083 ml, 0,481 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se diluyó después con DMSO, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por RP HPLC preparativa (condiciones básicas, columna C8) para proporcionar (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona como un sólido blanco (28 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{20}N_6O_4$, 408,15; m/z encontrada, 409,4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,22 - 8,01 (m, 3H), 7,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,92 - 4,75 (m, 2H), 4,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,54 - 3,38 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,35 - 2,18 (m, 1H).

Ejemplo 67 y Ejemplo 68: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etil)amino)pirimidin- 4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*) -1-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



Los compuestos del título se prepararon de manera análoga al Ejemplo 66. La mezcla de reacción se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para dar (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((R,S)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. Los diastereómeros (*R*) y (*S*) de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((R,S)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona se separaron mediante SFC (CHIRALPAK® IA, 5 µm, 250 x 21 mm; metanol al 45 %, CO_2 al 55 %; Velocidad de flujo 60 ml/min; monitoreo a 220 nm) para dar dos productos. El primer producto de elución se designó como diastereómero 1 de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Ejemplo 67, 10 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,15 – 8,01 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,17 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,50 – 3,31 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 461,3. El segundo producto de elución se designó como diastereómero 2 de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((-1-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Ejemplo 68, 10 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,16 – 7,94 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,17 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,46 – 3,32 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 461,3.

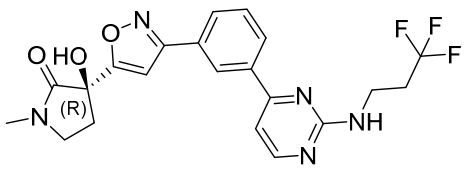
Ejemplo 69 y Ejemplo 70: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin- 4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*) -1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona.



Los compuestos del título se prepararon de manera análoga al Ejemplo 66. La mezcla de reacción se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa usando medios básicos y columna C8 para dar (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((R,S)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. Los diastereómeros (*R*) y (*S*) de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((R,S)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona se separaron mediante SFC (CHIRALPAK® IA, 5 µm, 250 x 21 mm; metanol al 45 %, CO_2 al 55 %; velocidad de flujo 60 ml/min, monitoreo a 220 nm) para dar dos productos. El primer producto de elución se designó como diastereómero 1 de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-ilo)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (22 %, Ejemplo 69). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 – 8,28 (m, 2H), 8,11 – 8,02 (m, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46 – 3,32 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,58 – 2,49 (m, 1H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 461,3. El

segundo producto de elución se designó como diastereómero 2 de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Ejemplo 70, 19 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 – 8,30 (m, 2H), 8,12 – 8,01 (m, 2H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,47 – 3,32 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,63 – 2,48 (m, 1H), 2,27 – 2,17 (m, 1H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 461,3.

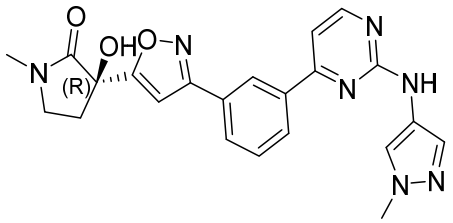
Ejemplo 71: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidina -2-ona.



A un vial bajo una atmósfera de N_2, se añadió (*R*)-3-(3-(3-(2-cloropirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 12, 50 mg, 0,135 mmol), 3,3,3-trifluoropropan-1-amina (60 mg, 0,539 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,117 ml, 0,674 mmol) y DMA (0,581 ml, 6,27 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DMSO, se filtró, se purificó mediante RP HPLC (C18 (5 µm OBD) 50x100 mm, modificador NH_4OH, gradiente 5-95 % de MeCN & H_2O) y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió después a purificación adicional usando condiciones ácidas con la columna C1 para producir (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidina -2-

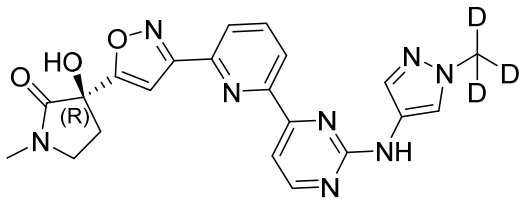
ona (46 mg, 72 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,72 – 3,59 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,69 – 2,54 (m, 3H), 2,34 – 2,24 (m, 1H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 448.

Ejemplo 72: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona



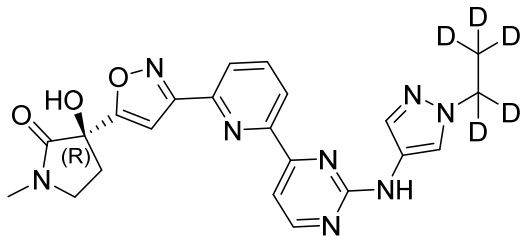
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 71. El compuesto se purificó mediante RP HPLC (C18 (5 µm OBD) 50 x 100 mm, modificador NH_4OH, gradiente 5-95 % de MeCN & H_2O) y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió después a purificación adicional usando condiciones ácidas con la columna C1 para producir el compuesto titular (54 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,11 – 8,01 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,58 (ddd, *J* = 12,8, 7,6, 4,8 Hz, 1H), 2,29 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 5,7 Hz, 1H). MS (ESI$^+$): *m/z* = 432.

Ejemplo 73: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(metil-d_3)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridina -2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



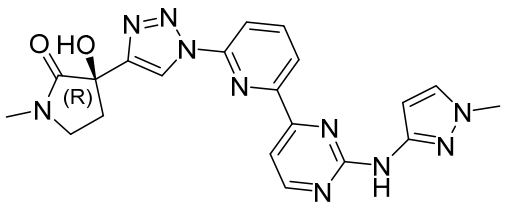
(*R*)-3-(3-(6-(2-((1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona (Ejemplo 40, 100 mg, 0,24 mmol) se disolvió en DMF (2,39 ml) y se añadieron K_2CO_3 (198 mg, 1,43 mmol) y yodometano-d_3 (0,032 ml, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 12 horas antes de que se añadiera una alícuota adicional de yodometano-d_3 (0,032 ml, 0,48 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 6 horas adicionales antes de enfriarse a temperatura ambiente, filtrarse y someterse a purificación por HPLC (columna Xtimate C18, 10 µm, 150 x 40 mm; 20-50 % de ACN/TFA en H_2O/TFA) para proporcionar el compuesto del título como su sal de TFA como un sólido amarillo (20 mg, sal de TFA, 20 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 – 8,51 (m, 2H), 8,19 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,64 – 3,55 (m, 2H), 2,77 (ddd, *J* = 13,5, 7,0, 5,0 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 13,5, 7,9, 6,5 Hz, 1H). La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 74: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(Etil-d_5)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título (40 mg, 37 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 73, usando yodoetano-d_5 (0,15 ml, 1,43 mmol) en lugar de yodometano-d_3. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,5, 6,9, 5,0 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 6,6 Hz, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{17}D_5N_8O_3$ 451,2 *m/z* encontrada 452,2 $[M+H]^+$. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 75: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona

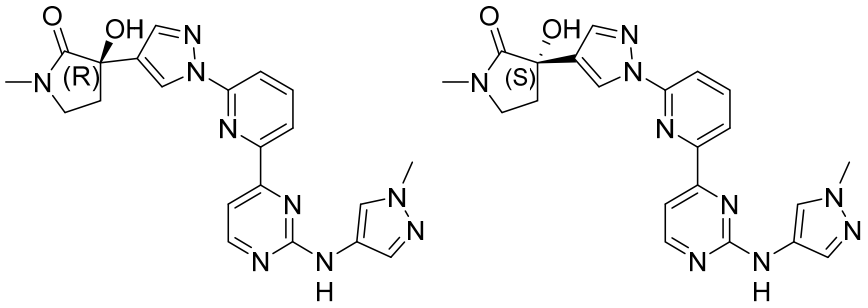


Etapa A. 4-(6-Bromopiridin-2-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina. A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió tolueno (30 ml), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 24, 2,5 g, 5,4 mmol), 2,6-dibromopiridina (1,5 g, 6,5 mmol), y trietilamina (1,5 ml, 11 mmol). El matraz se vació y se llenó con N_2 tres veces. A esta solución se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (622 mg, 0,539 mmol) y la mezcla resultante se calentó durante 16 h a 120 °C. La mezcla de reacción se diluyó después con H_2O (100 ml), se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y la capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad *al vacío* para dar un aceite marrón. El aceite se sometió a cromatografía de gel de sílice (0-50 % de EtOAc/éter de pet) para dar 4-(6-bromopiridin-2-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina como un sólido amarillo (1 g, 46 %).

Etapa B. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona. DMSO (1 ml), 4-(6-bromopiridin-2-il)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina (90 mg, 0,27 mmol), (*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (38 mg, 0,27 mmol), (1*S*,2*S*)-N^1,N^2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (8 mg, 0,05 mmol) y CuI (10 mg, 0,054 mmol) se añadieron a un matraz. La mezcla se roció con Ar durante 5 minutos y se cargó con NaN_3 (10 mg, 0,15 mmol) y ascorbato de sodio (11 mg, 0,054 mmol) en H_2O (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 h. Después de este tiempo, el pH de la mezcla se ajustó a pH 9-10

con Na_2CO_3 sat. ac. (5 ml). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron *al vacío* para dar un aceite amarillo, que se sometió a HPLC (columna Phenomenex C18, 3 um, 75 x 30 mm; 20-50 % (v/v) de ACN/agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)) para dar, después de la liofillización, un sólido amarillo. El sólido se purificó adicionalmente mediante SFC (columna DAICEL CHIRALPAK® OD-H, 5 µm, 250 mm x 30 mm; 50 % (v/v) de EtOH (0,1 % de NH_3H_2O)/CO_2) para dar (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona (5,57 mg 5 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{20}N_{10}O_2$ 432,4 m/z, encontrada 433,1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,95 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,39 - 8,31 (m, 1H), 8,29 - 8,21 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 1H), 6,82 - 6,64 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H).

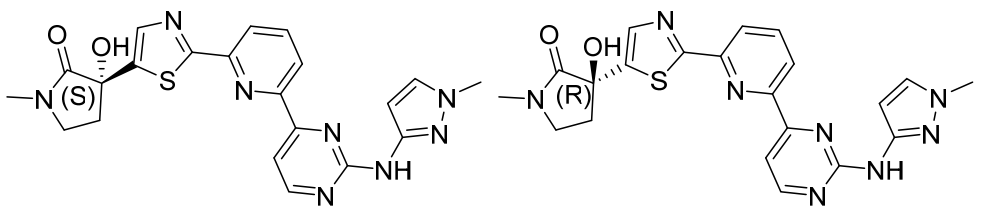
Ejemplo 76 y Ejemplo 77: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona y (*S*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4 -il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona (segundo enantiómero).



A un vial de microondas, una mezcla del Intermedio 22, (Enantiómero 1 de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona, 200 mg, 0,483 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (480 mg, 4,9 mmol), TsOH (100 mg, 0,58 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml) se calentaron a 115 °C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa, se diluyó con DMSO y se purificó mediante RP HPLC (condiciones ácidas con columna C7) para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con 1 M K_2CO_3 acuoso. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Ejemplo 76 (70 mg, 34 %) como un polvo amarillo. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{21}N_9O_2$ 431,2 m/z encontrada 432,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 (s, 1H), 8,77 - 8,69 (m, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,19 (m, 1H), 8,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39 - 3,27 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 1H). El Ejemplo 77 (70 mg, 34 %) se hizo análogo al Ejemplo 76 usando el enantiómero 2 de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 23) en lugar del Intermedio 22. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{21}N_9O_2$ 431,2 m/z encontrada 432,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR

(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,14 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,36 (ddd, *J* = 9,8, 8,1, 4,4 Hz, 1H), 3,33 – 3,27 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,51 (ddd, *J* = 13,0, 7,4, 4,5 Hz, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 13,0, 8,1, 6,2 Hz, 1H).

Ejemplo 78 y Ejemplo 79: (*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(2-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)tiazol-5-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)tiazol-5-il)pirrolidin-2-ona

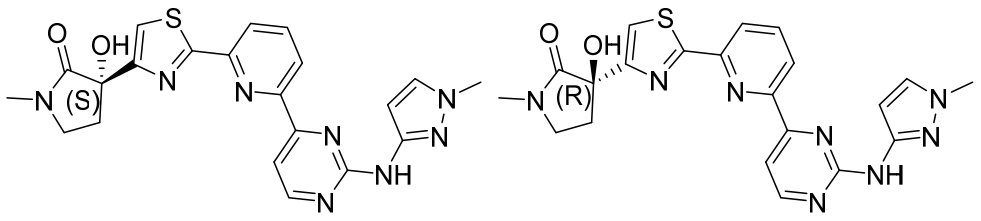


3-(2-(6-Cloropiridin-2-il)tiazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 25, 210 mg, 0,68 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron a un matraz de 100 ml purgado con nitrógeno y se cargaron con *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 24, 450 mg, 0,97 mmol) y $Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$ (950 mg, 1,3 mmol). La mezcla resultante se purgó con Ar 3 veces y después se calentó a 105 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a t.a., se trató con KF saturado (80 ml) y se agitó durante 1 h. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (80 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad a presión reducida para dar un aceite amarillo.

El aceite se sometió a HPLC (Boston Prime C18 150 x 30 mm, 5 µm, 25-55 % de ACN/agua con 0,05 % de NH_3H_2O +10 mM de NH_4HCO_3) para dar (R,S)-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)tiazol-5-il)pirrolidin-2-ona como un sólido amarillo (80 mg, 25 %). LCMS (ESI): Masa calculada Para $C_{21}H_{20}N_8O_2S$ 448,14 m/z, encontrada 449,1 $[M+1]^+$.

Los enantiómeros (*R*) y (*S*) de (R,S)-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)tiazol-5-il)pirrolidin-2-ona se separaron mediante SFC (columna DAICEL CHIRALPAK AS, 10 µm, 250 x 30 mm; 40 % (v/v) de EtOH (que contenía 0,1 % 25 % de NH_3 acuoso) /CO_2) para dar dos productos. El primer pico de elución se designó enantiómero 1 (Ejemplo 78, sólido amarillo, 38 mg, 46 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_2S$ 448,1 m/z encontrada 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,46 - 8,38 (m, 1H), 8,28 - 8,13 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,51 - 3,38 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,41 - 2,34 (m, 1H). El segundo pico de elución se designó como enantiómero 2 (Ejemplo 79, 41 mg, 51 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_2S$ 448,1 m/z encontrada 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,41 - 2,34 (m, 1H).

Ejemplo 80 y Ejemplo 81: (*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(2-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona

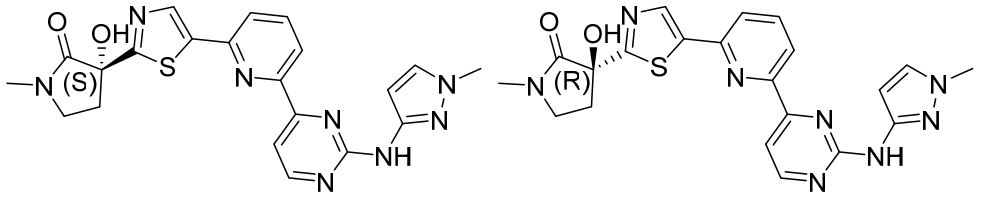


3-(2-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (intermedio 26, 250 mg, 0,81 mmol) y tolueno (10 ml) se añadieron a un matraz de 100 ml purgado con nitrógeno y se cargó con *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 24, 750 mg, 1,6 mmol), TEA (0,25 ml, 1,8 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 0,09 mmol). La mezcla resultante se purgó con Ar 3 veces y después se calentó a 120 °C durante 10 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a t.a., se inactivó con KF saturado (20 ml) y se agitó durante 1 h. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad bajo presión reducida para dar un aceite negro. Este aceite se sometió después a cromatografía de gel de sílice (0-100 % de EtOAc/éter de pet, después 15 % MeOH/DCM) para dar (*R,S*) -3-hidroxi-1-metil-3-(2-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona como un sólido amarillo (50 mg). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_2S$ 448,14 m/z, encontrada 449,1 $[M+1]^+$.

Los enantiómeros (*R*) y (*S*) de (R,S)-3-hidroxi-1-metil-3-(2-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)tiazol-4-il)pirrolidin-2-ona se separaron

mediante SFC (columna DAICEL CHIRALPAK® AS, 10 µm, 250 x 30 mm; 45 % (v/v) EtOH (que contenía 0,1 % de 25 % de NH_3 acuoso) /CO_2) para dar dos productos. El primer producto de elución se designó como enantiómero 1 (3,7 mg, sólido amarillo, Ejemplo 80). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_2S$ 448,14 m/z encontrada 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,69 - 8,63 (m, 1H), 8,45 - 8,39 (m, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,33 (br s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H). El segundo pico de elución se designó como enantiómero 2 (Ejemplo 81, sólido amarillo, 5,0 mg). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_2S$ 448,1 m/z encontrada 449,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,70 - 8,64 (m, 1H), 8,45 - 8,40 (m, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 2H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,34 (br s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,29 - 2,18 (m, 1H).

Ejemplo 82 y Ejemplo 83: (*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-ilo)tiazol-2-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-ona

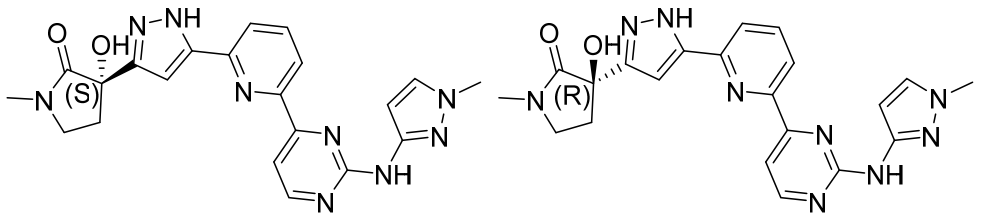


Etapa A. (R,S)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-ona. 3-(5-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 27, 80 mg, 0,26 mmol), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 24, 140 mg, 0,302 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml) se añadieron a un tubo para microondas de 8 ml, que se posteriormente se evacuó y se rellenó con argón (x3), después se trató con Pd(dppf)Cl_2 (38 mg, 0,052 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C. El recipiente de reacción se dejó enfriar gradualmente a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 h después de tratarse con KF saturado (10 ml) en el transcurso de 1 min. La mezcla se extrajo después con acetato de etilo (15 ml x 3), y los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad *al vacío* para dar un sólido negro. Después el sólido se sometió a HPLC (columna Boston Prime C18, 5 µm, 150 x 30 mm; 30-60 % (v/v) de ACN/H_2O con 0,05 % de NH_3•H_2O+10 mM de NH_4HCO_3) para proporcionar (R,S)-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-ona (22 mg, 19 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_2S$ 448,1 m/z, encontrada 448,9 $[M+H]^+$.

Etapa B. Los enantiómeros (*R*) y (*S*) de (R,S)-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)tiazol-2-il)pirrolidin-2-ona (36 mg, 0,08 mmol) se separaron mediante SFC (columna DAICEL CHIRALPAK AS, 10 µm, 250 x 30 mm; 50 % (v/v) de EtOH (que contenía 0,1 % de 25 % de NH_3 acuoso) /CO_2) para dar dos productos. El primer pico de elución se designó como enantiómero 1 (Ejemplo 82, sólido blanco, 2 mg, 5 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_2S$ 448,1 m/z encontrada

449,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,88 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,34 - 8,25 (m, 1H), 8,16 - 8,06 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H). El segundo pico de elución se designó como enantiómero 2 (Ejemplo 83, sólido amarillo, 10 mg, 29 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}N_8O_2S$ 448,1 m/z encontrada 449,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,89 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 - 8,19 (m, 1H), 8,17 - 8,07 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,56 - 3,42 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 1H).

Ejemplo 84 y Ejemplo 85: (*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3 -il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona



Etapa A. 3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)pirrolidin-2-ona. Tolueno (2 ml), 3-(3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 29, 320 mg, 0,82 mmol), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(6-(tributilestannil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (Intermedio 28, 490 mg, 0,91 mmol) y TEA (228 µL, 1,64 mmol) a un

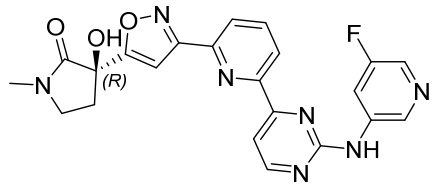
matraz de 10 ml y se cargaron con $Pd(PPh_3)_4$ (95 mg, 0,082 mmol). La mezcla se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces y se calentó a 110 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad *al vacío* para dar un aceite marrón. Después, el aceite se sometió a cromatografía de gel de sílice (0-100 % EtOAc/éter de pet) para dar 3-hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (300 mg, 64 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{27}H_{35}N_9O_3Si$ 561,3 m/z, encontrada 562,4 $[M+H]^+$.

Etapa B. (R,S)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona. Diclorometano (2 ml), 3-hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (280 mg, 0,5 mmol), y TFA (384 µl, 4,99 mmol) se añadieron a un matraz de 8 ml. La mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró a sequedad *al vacío* para dar un aceite rojo, que después se sometió a HPLC (columna Boston Prime C18, 5 µm, 150 x 30 mm; 20-50 % (v/v) de MeCN y agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3*))* para dar, después de la liofillización, (R,S)-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (80 mg, 37 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{21}N_9O_2$ 431,2 m/z, encontrada 432,2 $[M+1]^+$.

Etapa C. Los enantiómeros (*R*) y (*S*) de (R,S)-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona (80 mg,

0,19 mmol) se separaron mediante SFC (columna DAICEL CHIRALCEL OJ, 10 µm, 250 x 30 mm; 40 % (v/v) de EtOH (que contenía 0,1 % de NH_3)/CO_2) para proporcionar dos productos. El primer pico de elución se designó como enantiómero 1 (sólido blanco, 20 mg, 24 %, Ejemplo 84). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{21}N_9O_2$ 431,5 m/z encontrada 432,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,68 - 12,95 (m, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,72 - 8,56 (m, 1H), 8,39 - 8,22 (m, 1H), 8,18 - 7,80 (m, 3H), 7,69 - 7,57 (m, 1H), 7,12 - 6,84 (m, 1H), 6,79 - 6,68 (m, 1H), 6,41 - 5,87 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 2,87 - 2,70 (m, 4H), 2,28 - 2,06 (m, 1H). El segundo pico de elución se designó como enantiómero 2 (sólido blanco, 15 mg, 18 %, Ejemplo 85). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{21}N_9O_2$ 431,45 m/z encontrada 432,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,62 - 12,95 (m, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,69 - 8,52 (m, 1H), 8,37 - 8,21 (m, 1H), 8,18 - 8,01 (m, 2H), 8,00 - 7,78 (m, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,09 - 6,87 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,38 - 5,92 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,42 - 3,39 (m, 2H), 2,88 - 2,70 (m, 4H), 2,31 - 2,12 (m, 1H).

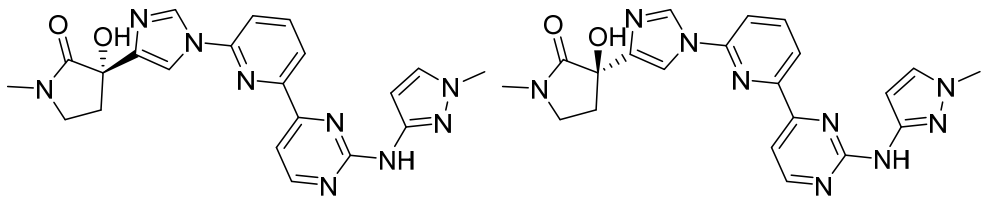
Ejemplo 86: (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-fluoropiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona



(*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 31, 55 mg, 0,15 mmol), carbonato de cesio (193 mg, 0,592 mmol), Xantphos

Pd G3 (15 mg, 0,015 mmol), 1,4-dioxano (1,5 ml) y 3-fluoro-5-aminopiridina (33 mg, 0,3 mmol) se calentaron a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a t.a., se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó por HPLC RP (modificador TFA) para dar (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-fluoropiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido blanco (6,8 mg, 8 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,68 - 8,64 (m, 1H), 8,48 - 8,43 (m, 1H), 8,43 - 8,36 (m, 1H), 8,28 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,9, 3,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 447,3.

Ejemplo 87 y Ejemplo 88: (*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3 -il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-2-ona.

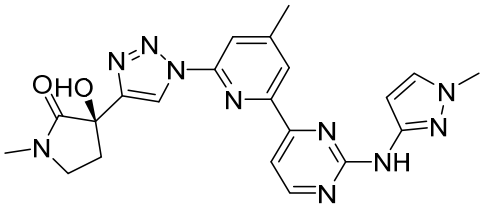


Etapa A. (R,S)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-2-ona. Una mezcla de 3-(1-(6-cloropiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona

(Intermedio 30, 81 mg, 0,28 mmol), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(trimetilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 10, 140 mg, 0,415 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (ii) (41 mg, 0,055 mmol), yoduro cuproso (21 mg, 0,11 mmol) y DMF (3.2) se calentaron a 130 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a., se diluyó con DMSO y se filtró a través de un cartucho de tiol eliminador de metales. La solución resultante se combinó con una solución de otro lote a ¼ de la escala y se purificó por HPLC RP (modificador NH_4OH) para proporcionar (R,S)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2 -((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-2-ona (73 mg, 61 %) como un sólido amarillo.

Etapa B. Los enantiómeros (R,S)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-imidazol-4-il)pirrolidin-2-ona (71 mg, 0,17 mmol) se separaron mediante SFC (columna Chiralcel OD-H, 5 µm, 250 x 21 mm 40 % (v/v) de MeOH/CO_2)) para producir dos productos. El primer pico de elución se designó como enantiómero 1 (sólido blanco, 10,6 mg, 9 %) (Ejemplo 87). LCMS (ESI^+): m/z = 431,3. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,56 - 8,51 (m, 1H), 8,27 - 8,19 (m, 1H), 8,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,40 - 3,31 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 1H). El segundo pico de elución se designó enantiómero 2 (sólido blanco, 25 mg, 20 %) (Ejemplo 88). LC-MS (ESI^+): m/z = 431,3. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,81 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,26 – 8,19 (m, 1H), 8,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,01 – 7,86 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,66 – 6,61 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,44 – 3,31 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 1H).

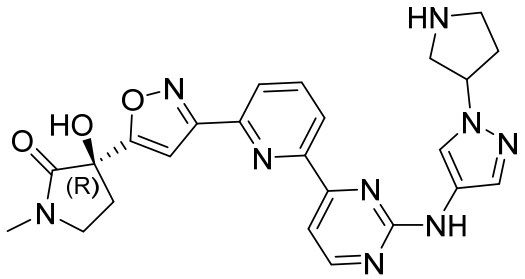
Ejemplo 89. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona.



Etapa A. (*R*)-3-(1-(6-Cloro-4-metilpiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. (*R*)-3-(1-(6-Cloro-4-metilpiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona se preparó de manera análoga a (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 51) que usa 2,6-dicloro-4-metilpiridina en lugar de 2,6-dibromopiridina

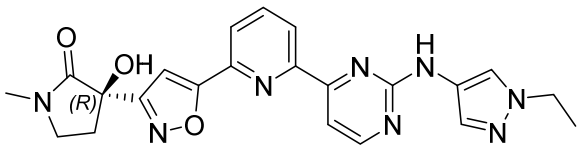
Etapa B. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona se preparó de manera análoga al Ejemplo 87, Etapa A, usando (*R*)-3-(1-(6-cloro-4 -metilpiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona en lugar de 3-(1-(6-cloropiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (10 mg, 9 %). LCMS (ESI^+): m/z = 447,2. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,95 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 – 8,04 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,68 – 3,57 (m, 2H), 2,98 – 2,89 (m, 4H), 2,65 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H), 2,43 (ddd, *J* = 13,3, 8,3, 6,5 Hz, 1H).

Ejemplo 90. (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



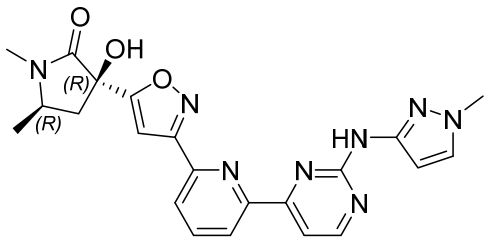
(3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-ilo)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona se preparó de manera análoga a (*R*)-3-(3-(6-(2-((1*H*-pirazol-3-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Ejemplo 31) usando 3-(4-amino-1*H*-pirazol -1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. El compuesto del título se purificó usando SFC (fase estacionaria: Chiralpak IA 5 µm, 250 x 21 mm, fase móvil: 50 % de metanol con 0,2 % de trietilamina, 50 % de CO_2) para producir un sólido amarillo (12 %). MS (ESI^+): m/z = 488,0.

Ejemplo 91: (*R*)-3-(5-(6-(2-((1-Etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-[5-[6-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-2-piridil]isoxazol-3-il]pirrolidin-2-ona (Intermedio 21, 50 mg, 0,12 mmol), 1-etil-1*H*-pirazol-4-amina (33 mg, 0,3 mmol), LiHMDS (0,6 ml, 1 M en THF, 0,6 mmol) y DMSO (1 ml, 14 mmol) se agitó bajo nitrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida antes de diluir en 3 ml de DMSO (+1 ml de agua) para purificación por HPLC RP (Modificador NH_4OH) para producir (*R*)-3-(5-(6-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona(5 mg, 9 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,4 Hz, 3H), 3,50 – 3,45 (m, 2H), 3,45 – 3,40 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,76 – 2,69 (m, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 447,6.

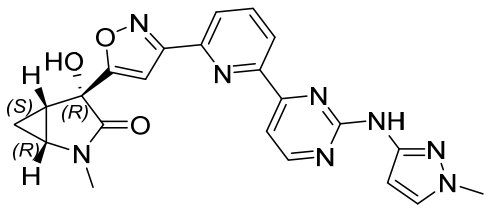
Ejemplo 92: (3*R*,5*R*)-3-Hidroxi-1,5-dimetil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Una mezcla de (3*R*,5*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1,5-dimetilpirrolidin-2-ona (Intermedio 35, 100 mg, 0,3 mmol), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-

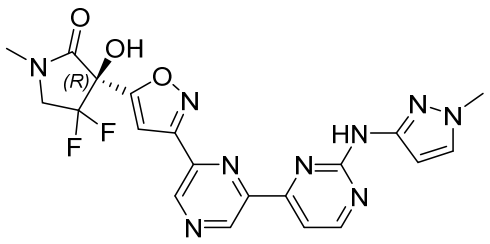
(trimetilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 10, 153 mg, 0,453 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,01 mmol), DMF (2 ml, 26 mmol) y cloruro de litio (14 mg, 0,3 mmol) se agitaron en atmósfera de nitrógeno en un reactor de microondas a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc y agua y se agitó vigorosamente con fluoruro de potasio (33 mg, 0,6 mmol) durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtrado antes de transferir la mezcla a un embudo de separación para extracción acuosa con (3 x 75 ml) de EtOAc y agua (100 ml). La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto se pasó a través de un cartucho eliminador de metales (tiol) con EtOAc y se concentró en 3,5 ml de DMSO para su purificación mediante RP HPLC (modificador NH_4OH) para producir (3*R*,5*R*)-3-hidroxi-1,5-dimetil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridina -2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (19 mg, 14 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,92 (dd, *J* = 13,4, 6,4 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 447,3.

Ejemplo 93: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-Hidroxi-2-metil-4-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona



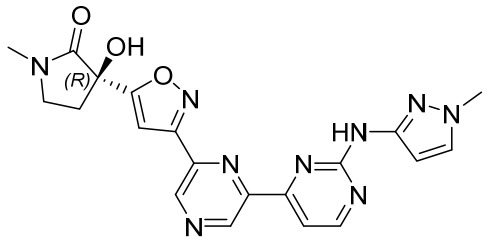
Una mezcla de (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan- 3-ona (Intermedio 33, 100 mg, 0,3 mmol), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(trimetilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 10) (154 mg, 0,456 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (16,5 mg, 0,014 mmol), DMF (2 ml, 26 mmol) y cloruro de litio (14,5 mg, 0,3 mmol) se sometieron a irradiación con microondas bajo una atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc y agua y se agitó vigorosamente con fluoruro de potasio (33 mg, 0,6 mmol) durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtrado antes de transferir la mezcla a un embudo de separación para extracción acuosa con (3 x 75 ml) de EtOAc y agua (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto se diluyó con agua y el precipitado se separó mediante filtrado. Después de disolver el precipitado con 3,5 ml de DMSO, la solución se purificó mediante RP HPLC (modificador NH_4OH) para producir (1*R*,4*R*,5*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona (8,9 mg, 7 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,18 – 8,14 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,47 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,12 – 2,06 (m, 1H), 1,00 – 0,94 (m, 1H), 0,85 – 0,80 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 445,0.

Ejemplo 94: (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)pirazin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-(3-(6-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 37, 60 mg, 0,2 mmol), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(trimetilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 10, 61 mg, 0,2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (7 mg, 0,01 mmol), yoduro cuproso (3,5 mg, 0,02 mmol) y DMF (2 ml, 26 mmol) se calentaron bajo una atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó en agua y acetato de etilo y se agitó vigorosamente con fluoruro de potasio (263 mg, 4,5 mmol) durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración antes de extraerse con EtOAc (50 ml) y agua (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida antes de diluirlos en 3 ml de DMSO para su purificación mediante RP HPLC (C18 50 x 100 mm 0-95 % (NH_4OH 20 mM en agua)/acetonitrilo) para producir (*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)pirazin-2- il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (2,4 mg, 3 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,63 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,73 – 6,71 (m, 1H), 4,07 – 4,00 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,98 (s, 3H). MS (ESI^+): m/z = 470,1.

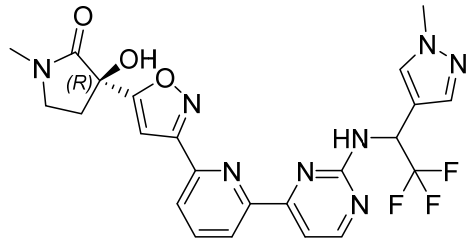
Ejemplo 95: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)pirazin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-(3-(6-cloropirazin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 38, 10 mg, 0,03 mmol), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(trimetilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 10, 11,5 mg, 0,03 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,25 mg, 0,0017 mmol), yoduro cuproso (0,6 mg, 0,003 mmol) y DMF (1 ml, 13 mmol) se calentaron a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó en agua y acetato de etilo y se agitó vigorosamente con fluoruro de potasio (296 mg, 5 mmol) durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (50 ml) y agua (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida antes de ser diluidos en 3 ml de DMSO para purificación mediante RP HPLC (C18 50x100 mlm, 0-95 % (20 mM NH_4OH en agua)/acetonitrilo). Las fracciones del producto se combinaron y se pasaron a través de un cartucho de sílice carbonato antes de la liofilización para producir (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)pirazin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (13,1 mg, 15 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (s,

1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 – 6,70 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54 – 3,49 (m, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,66 – 2,60 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 434,1.

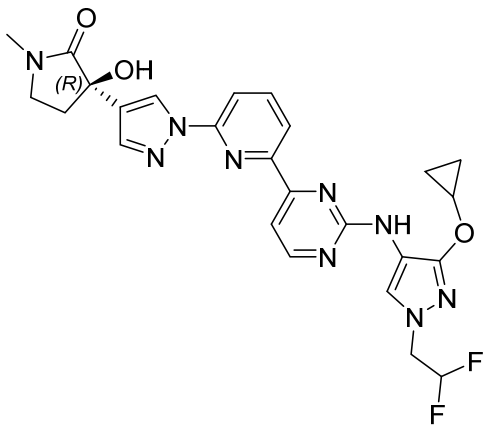
Ejemplo 96: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((RS)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4- il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 31, 50 mg, 0,13 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-amina (24,1 mg, 0,134 mmol), Cs_2CO_3 (87,6 mg, 0,27 mmol), rac-binap-Pd-G3 (13 mg, 0,013 mmol) y 1,4-dioxano (1,5 ml, 17,6 mmol) se calentaron bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 8 días adicionales. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida antes de diluir con DMSO para purificación por HPLC RP (modificador TFA) para producir (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((RS)-2,2,2-trifluoro-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (13,8 mg, 19 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 8,21 – 8,17 (m, 1H), 8,17 – 8,14 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H),

7,16 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,53 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,33 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 515,1.

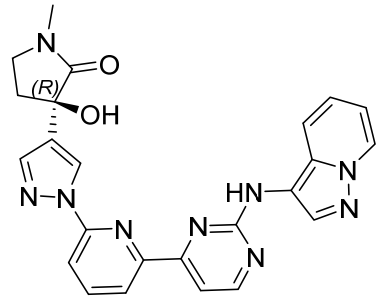
Ejemplo 97: (*R*)-3-(1-(6-(2-((3-ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il) pirrolidin-2-ona (Intermedio 22, 50 mg, 0,12 mmol), 3-(ciclopropoxi)-1-(2,2-difluoroetil)pirazol-4-amina (Intermedio 14, 123 mg, 0,6 mmol), TsOH (25 mg, 0,15 mmol) y se calentó 1,4-dioxano (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 6 horas El producto se disolvió en 3 ml de DMSO para su purificación mediante RP HPLC (modificador NH_4OH) para producir (*R*)-3-(1-(6-(2-((3-ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-pirazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (12,4 mg, 18 %). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,66 – 8,62 (m, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,27 – 8,23 (m, 1H), 8,16 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,34 (tt,

J = 55,2, 3,9 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 2H), 4,14 – 4,09 (m, 1H), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 0,73 – 0,68 (m, 2H), 0,68 – 0,62 (m, 2H). MS (ESI^+): m/z = 538,5.

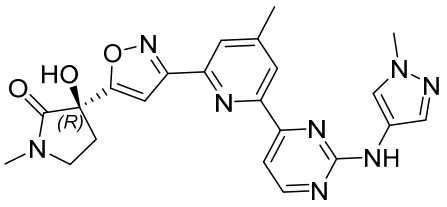
Ejemplo 98: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) -1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona (Intermedio 22, 50 mg, 0,12 mmol), pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (80 mg, 0,6 mmol), TsOH (25 mg, 0,15 mmol) y 1,4 -dioxano (1 ml) se añadió y se agitó bajo nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. El producto se diluyó con 50 ml de agua y se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida antes de disolverlos en 3 ml de DMSO para su purificación mediante RP HPLC (modificador TFA) para producir (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) -1*H*-pirazol-4-il)pirrolidin-2-ona (23,1 mg, 39 %) como un sólido marrón. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,82 – 8,81 (m, 1H), 8,68 – 8,65 (m, 1H), 8,59 (dt, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 1H), 8,51 – 8,43 (m, 1H), 8,29 – 8,22 (m, 1H), 8,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,06 – 8,03

(m, 1H), 7,89 – 7,88 (m, 1H), 7,86 – 7,83 (m, 1H), 7,83 – 7,81 (m, 1H), 7,14 (ddd, *J* = 9,0, 6,6, 1,0 Hz, 1H), 6,85 (td, *J* = 6,8, 1,4 Hz, 1H), 3,47 – 3,42 (m, 2H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,62 – 2,56 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 468,1.

Ejemplo 99: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Etapa A: (*E*)-6-Bromo-4-metilpicolinaldehído oxima. Se combinaron 6-bromo-4-metilpicolinaldehído (5,0 g, 2,5 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (191 mg, 2,75 mmol), acetato de sodio (410 mg, 5 mmol) y EtOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 17 h. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml), se lavó con agua (20 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar (*E*) -6-bromo-4-metilpicolinaldehído oxima como un sólido blanco (443 mg, 82 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_7H_7BrN_2O$ 213,97 m/z, encontrada 213,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: Cloruro de (*Z*)-6-Bromo-*N*-hidroxi-4-metilpicolinimidoilo. Se combinaron (*E*)-6-bromo-4-metilpicolinaldehído oxima (443 mg, 2,1 mmol), NCS (357 mg, 2,7 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 19 h a ta. La mezcla de reacción después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se

secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron a sequedad al vacío para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se sometió después a cromatografía de gel de sílice (0-100 % acetato de etilo/hexanos) para dar cloruro de (*Z*) -6-bromo-*N*-hidroxi-4-metilpicolinimidoilo como un sólido blanquecino (257,5 mg, 50 %). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_7H_6BrClN_2O$ 249,93 m/z encontrada 250 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

Etapa C: rac-(*R*)-3-(3-(6-bromo-4-metilpiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona Se combinaron cloruro de (*Z*)-6-bromo-*N*-hidroxi-4-metilpicolinimidoilo (257,5 mg, 1,03 mmol), (3*R*)-3-etinil-3-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-ona, (287,2 mg, 2,06 mmol), bicarbonato de sodio (260,1 mg, 3,1 mmol), acetato de etilo (5 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla resultante agitada durante 19 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío para dar un residuo amarillo. El residuo amarillo se sometió después a cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para dar rac-(*R*)-3-(3-(6-bromo-4-metilpiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido blanco pegajoso (300 mg) y se usó sin purificación adicional LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{14}H_{14}BrN_3O_3$ 351,02 m/z encontrada 352,0 $[M+H]^+$.

Etapa D: rac-(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona. rac-(*R*)-3-(3-(6-bromo-4-metilpiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (200 mg, 0,607 mmol), 2-(metiltio)-4-(tributilestannil)pirimidina (81,7 mg, 0,197 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (41,3 mg, 0,035 mmol) en DMF (1 ml, rociado). La mezcla se sometió a irradiación de microondas por 1,5 hora a 140 °C. La reacción se desactivó después mediante la adición de 10 g de KF, 10 ml de agua y 30 ml de EtOAc. Esta mezcla bifásica se agitó durante 10 minutos a

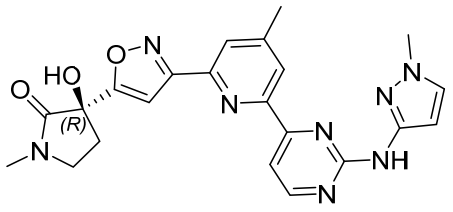
ta, después de lo cual la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar rac-(*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona como un sólido espumoso de color naranja (59,7 mg, 84 %). LC-MS (ESI): Masa calculada Para $C_{19}H_{19}N_5O_3S$ 397,12 *m/z* encontrada 398,10 [M+H]+.

Etapa E. rac-(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona. rac-(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-(metiltio)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona (59,7 mg, 0,15 mmol) se disolvió en acetona (0,315 ml), agua (0,315 ml), THF (0,315 ml), y MeOH (0,315 ml). A esta mezcla se le añadió peroximonosulfato potásico (0,277 g, 0,451 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió agua helada (5 ml). Después de 10 minutos, los sólidos se retiraron por filtración, se enjuagaron con agua adicional (100 ml) y se secaron durante varias horas bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (26,5 mg, 41 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 – 9,22 (m, 1H), 8,82 – 8,76 (m, 1H), 8,50 – 8,45 (m, 1H), 8,14 – 8,08 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,54 – 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,59 – 2,55 (m, 3H), 2,35 – 2,26 (m, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada Para $C_{19}H_{19}N_5O_5S$ 429,1 *m/z* encontrada 430,1 [M+H]+.

Etapa F. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. rac-(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona

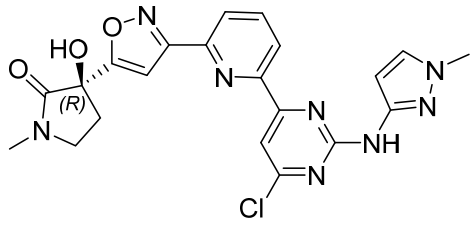
(27,5 mg, 0,06 mmol) y 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (18,7 mg, 0,19 mmol) se disolvieron en DMSO (anhidro, 0,64 ml) y TFA (0,015 ml, 0,19 mmol). La mezcla de reacción resultante se sometió a irradiación de microondas a 155 °C durante 90 min. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de jeringa para proporcionar (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. Este compuesto se purificó por RP-HPLC a través de condiciones ácidas usando la columna C7 para proporcionar el compuesto del título como su sal de TFA como un sólido amarillo (3,9 mg, 11 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,64 – 8,59 (m, 1H), 8,32 – 8,29 (m, 1H), 8,02 – 8,00 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,55 (s, 4H), 2,34 – 2,25 (m, 1H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_3$ 446,2 *m/z,* encontrada 447,2 [M+H]+. La sal de TFA podría convertirse a la base libre correspondiente por paso a través de un cartucho de carbonato.

Ejemplo 100: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona y su sal de TFA se prepararon de manera análoga a (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6 -(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Ejemplo 99) usando 1- metil-1*H*-pirazol-3-amina en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina para producir el compuesto del título como su sal de TFA como un sólido amarillo (2 mg, 15 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,65 – 8,59 (m, 1H), 8,31 – 8,26 (m, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 1H), 7,81 – 7,77 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,72 – 6,67 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,54 (s, 4H), 2,38 – 2,26 (m, 2H). LC-MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_3$ 446,2 *m/z,* encontrada 447,1 [M+H]+.

Ejemplo 101: (*R*)-3-(3-(6-(6-Cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A: 4,6-Dicloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina. Una mezcla de 1-etil-1*H*-pirazol-3-amina (4,5 ml, 52 mmol) y THF (80 ml) se enfrió a -72 °C. Se añadió LiHMDS (40 ml, 40 mmol, 1 M en THF) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a -72 °C. Se añadieron 4-cloro-2- (metilsulfonil) pirimidina (5,9 g, 33 mmol) y THF (20 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a -72 °C. Se añadió agua

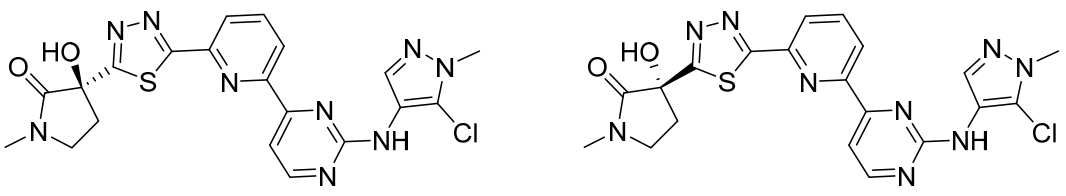
helada y después la mezcla se agitó durante 1 h dando como resultado la formación de un precipitado. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para proporcionar 4,6-dicloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina (3,65 g, 57 %). MS (ESI^+): m/z = 244,0.

Etapa B: 4-Cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(tributilestannil)pirimidin-2-amina. Una mezcla de 4,6-dicloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina (7,65 g, 21,9 mmol), LiCl (2,9 g, 68 mmol), 1,4-dioxano (180 ml), 1,1,1,2,2,2-hexabutildistanano (18,76 g, 32,34 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (509 mg, 0,556 mmol) y triciclohexilfosfina (321 mg, 1,15 mmol) se calentó a 100 °C durante 16 h. Después se trató la mezcla de reacción con KF sat. ac. (150 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (230 ml x 3) y la capa orgánica se lavó con salmuera (180 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta sequedad al vacío para dar un aceite marrón, el aceite después se sometió a FCC (0-100 % de EtOAc/éter de pet) para dar 4-cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (1,9 g, 9 %). La mezcla se extrajo después con EtOAc (230 ml x 3) y la capa orgánica se lavó con salmuera (180 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar un aceite marrón. El aceite se sometió entonces a FCC (0-100 % de EtOAc /éter de pet) para dar 4-cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il) -6-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (1,9 g, 9 %). MS (ESI^+): m/z = 498,1.

Etapa C: (*R*)-3-(3-(6-(6-Cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. (*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Etapa A del Intermedio 13, 165 mg, 0,488 mmol), 4-cloro-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-6-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (300 mg, 0,602 mmol), 1,4-

dioxano (6 ml) y Pd(dppf)Cl_2 (36 mg, 0,049 mmol) se calentó durante 16 horas a 100 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción después se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo se sometió a HPLC preparativa (columna Phenomenex C18 (75 mm x 30 mm x 3 µm), (eluyente: 30 - 60 % (v/v) de CH_3CN y agua con 0,05 % de NH_3 en H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)) para producir (*R*)-3-(3-(6-(6-cloro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (65,6 mg, 28 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}ClN_8O_3$, 466,13 m/z, encontrada 467,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,46 - 8,42 (m, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H).

Ejemplo 102 y Ejemplo 103: (*S*)-3-(5-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona y (*R*)-3-(5-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A: 6-Bromo-N'-(1-metil-2-oxopirrolidina-3-carbonil)picolinohidrazida. Una mezcla de ácido 1-metil-2-oxopirrolidina-3-carboxílico (500 mg, 3,49 mmol), DMF (7,5 ml), 6-bromopicolinohidrazida (750 mg, 3,47 mmol), HATU (1,33 g, 3,50 mmol) y DIEA (1,85 ml, 11,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h dando como resultado la formación de un precipitado blanco. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó al vacío para proporcionar la primera cosecha de 6-bromo-N'-(1-metil-2-oxopirrolidina-3-carbonil)picolinohidrazida (214 mg, 15 %). El filtrado se concentró y el residuo después se sometió a HPLC ((Xtimate C18 150 x 40 mm, 10 µm), 1-30 % de ACN / agua (FA)) para dar una 2a cosecha de 6-bromo-N'-(1-metil-2-oxopirrolidina-3-carbonil)picolinohidrazida como un sólido amarillo (520 mg, 43 %). LCMS (ESI^+): masa calculada para $C_{12}H_{13}BrN_4O_3$ 341,16 m/z, encontrada 342,9 $[M+H]^+$.

Etapa B: 3-(5-(6-bromopiridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de 6-bromo-N'-(3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidina-3-carbonil)picolinohidrazida (500 mg, 1,47 mmol), 1,4-dioxano (15 ml) y 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano 2,4-disulfuro (950 mg, 2,35 mmol) a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. Después, el aceite se sometió a FCC (0-100 % de EA/éter de petróleo) para dar 3-(5-(6-bromopiridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido amarillo (300 mg, 37 %). LCMS (ESI^+): masa calculada para $C_{12}H_{11}BrN_4OS$ 339,21 m/z, encontrada 339,0 $[M+H]^+$.

Etapa C: 3-(5-(6-bromopiridin-2-il) -1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de 3-(5-(6-bromopiridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-metilpirrolidin-2-ona (300 mg, 0,88 mmol), triazabiciclodecano (125 mg, 0,898 mmol) y DMF (7 ml) se agitó a

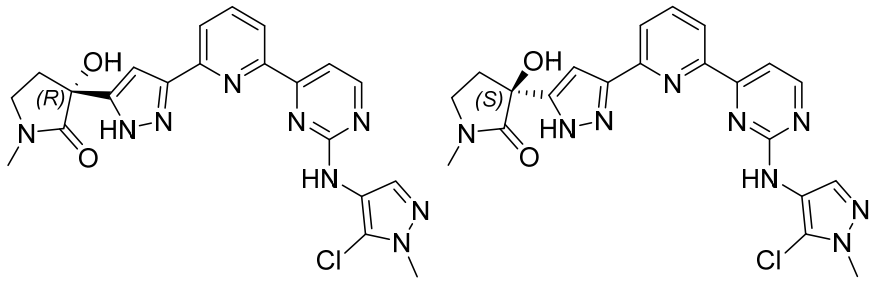
25 °C durante 1 hora en una atmósfera de O_2 (15 psi). Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar 3-(5-(6-bromopiridin-2-il)-1,3,4- tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido amarillo (150 mg, 44 %). LCMS (ESI^+): masa calculada para $C_{12}H_{11}BrN_4O_2S$ 355,21 m/z, encontrada 356,7 $[M+H]^+$.

Etapa D: 3-(5-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1,3,4- tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de 3-(5-(6-bromopiridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (180 mg, 0,507 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), *N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (270 mg, 0,541 mmol, Intermedio 43) y $Pd(dppf)Cl_2$ (90 mg, 0,12 mmol) se calentaron a 100 °C durante 5 h. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite rojo. El aceite se sometió a HPLC ((Welch Xtimate C18 150 x 30 mlm, 5 µm), 33-63 % de MeCN / agua (0,05 % de NH_3 en H_2O + NH_4HCO_3)) para dar 3-(5-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1,3,4- tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido amarillo (130 mg, 53 %). LCMS (ESI^+): masa calculada para $C_{20}H_{18}ClN_9O_2S$ 483,93 m/z, encontrada 484,1 $[M+1]^+$.

Etapa E: (*S*)-3-(5-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona y (*R*)-3-(5-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*- pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Los enantiómeros (*R*) y (*S*) de 3-(5-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona se separaron mediante SFC (columna DAICEL CHIRALCEL OJ,

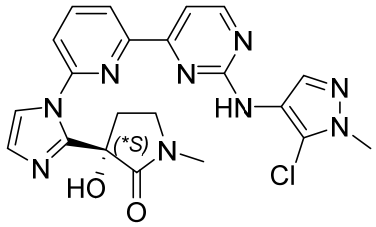
10 µm, 250 x 30 mm; 30 % (v/v) de MeOH (que contiene 0,1 % de NH_3 en H_2O)/CO_2)). El primer isómero de elución se designó (*R*)-3-(5-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (23,5 mg, 22,9 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,68 - 8,57 (m, 1H), 8,46 - 8,32 (m, 2H), 8,30 - 8,18 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,57 - 3,48 (m, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,41 - 2,32 (m, 1H). El segundo isómero de elución se designó (*S*)-3-(5-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (33,19 mg, 31,68 m). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,68 - 8,54 (m, 1H), 8,45 - 8,32 (m, 2H), 8,30 - 8,19 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 1H).

Ejemplo 104 y Ejemplo 105: (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*- pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona y (*S*)-3-(3-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4- il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de 3-(3-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 45, 110 mg, 0,19 mmol) y TFA (1,0 ml, 13 mmol) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida para proporcionar un aceite rojo, que se sometió a HPLC preparativa RP (columna Welch Xtimate C18, 5 µm, 150 x 30 mm; 23-53 % (v/v) de MeCN y agua (0,05 % de NH_3 en H_2O + 10 mM NH_4HCO_3)) para dar, después de la liofilización, (R,S)-3-(3-(6-(2-((5 -cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido amarillo. La mezcla de enantiómeros se separó mediante SFC (columna DAICEL CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 250 x 30 mm; 40 % (v/v) de CO_2 / MeOH (0,1 % de NH_3 en H_2O)) para dar dos productos. El primer pico de elución se designó como enantiómero 1 (Ejemplo 104) de (R,S)-3-(3-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona, un sólido amarillo después de la liofilización (11,3 mg, 22 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,66 - 12,82 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,71 - 8,47 (m, 1H), 8,26 - 7,7 (m, 5H), 7,05 - 6,84 (m, 1H), 6,35 - 5,91 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 2,85 - 2,64 (m, 4H), 2,31 - 2,08 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 466,2. El segundo pico de elución se designó como enantiómero 2 (Ejemplo 105) de (R,S)-3-(3-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona, un sólido amarillo después de la liofilización (9,4 mg, 18 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,61 - 12,79 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 - 7,71 (m, 5H), 7,07 - 6,86 (m, 1H), 6,37 - 5,91 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 2,90 - 2,65 (m, 4H), 2,28 - 1,99 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 466,2.

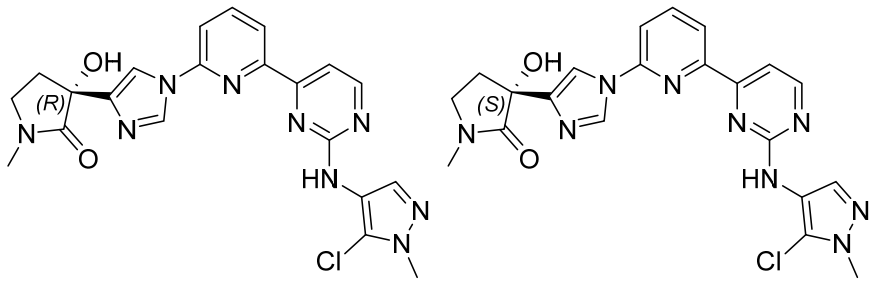
Ejemplo 106: (*S)-3-(1-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H -imidazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de 3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (90 mg, 0,267 mmol), *N*-(5 -cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (140 mg, 0,28 mmol, Intermedio 43), $Pd(PPh_3)_4$ (32 mg, 0,028 mmol), TEA (75 µL, 0,54 mmol) y xilenos (3 ml) se rociaron con N_2 durante 5 min y se calentaron a 110 °C durante 16 h. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió 5 ml de solución de KF 2 M. Esta mezcla que después se dejó agitar durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró para dar un residuo. El residuo se sometió a una columna de HPLC RP preparativa (Boston Green ODS (150 × 30 mm × 5 µm), (eluyente: 10 - 47 % (v/v) de CH_3CN / H_2O con 0,05 % de FA)) y se liofilizó para proporcionar 3-(1-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido amarillo La mezcla de enantiómeros se separó para SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 × 30 mm, 5 µm), 45 % de EtOH (0,1 % de NH_3 en H_2O) / 55 % de CO_2) para dar los enantiómeros (*R*) y (*S*) de 3-(1-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. El segundo pico de elución, designado como enantiómero 2 (Ejemplo 106) de 3-(1-(6-(2-((5-cloro-1-metil-

1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona se concentró bajo presión reducida y se sometió a una columna de HPLC RP preparativa (Boston Green ODS (150 x 30 mm, 5 µm), (eluyente: 10 - 40 % (v/v) de CH_3CN / H_2O con 0,05 % de FA)) para proporcionar un sólido amarillo, (**S*)-3-(1-(6-(2-((5-cloro-1-metil- 1H-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (10 mg, 8 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 - 8,46 (m, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50 - 3,33 (m, 2H), 3,14 - 3,00 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,36 - 2,24 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 466,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107 y Ejemplo 108: (*R*)-3-(1-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*- imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona y (*S*)-3-(1-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4- il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona

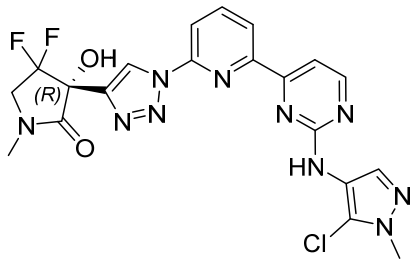


Una mezcla de 3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 44, 220 mg, 0,65 mmol), *N*-(5 -cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 43, 340 mg, 0,68 mmol) y TEA (200 µl,

1,4 mmol) se disolvieron en 5 ml de tolueno. La mezcla resultante se roció con N_2 durante 5 minutos. Después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (70 mg, 0,06 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 5 ml de solución acuosa de KF 2 M. Esta mezcla después se dejó agitar vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. Después la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de DCM. La fase acuosa se extrajo después con una mezcla 3:1 de cloroformo e isopropanol (30 ml x 3). Después se recogieron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó mediante columna de RP HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 × 30 mm × 5 μm) (eluyente: 28 - 58 % (v/v) de CH_3CN/H_2O con 0,05 % de NH_3 en H_2O + 10 mM NH_4HCO_3)) para producir 3-(1-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol -4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona como un sólido amarillo La mezcla de enantiómeros se separó por SFC, DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 × 30 mm, 5 μm)); fase móvil: A: CO_2 supercrítico, B: IPA (0,1 % de NH_3 en H_2O), A:B = 55:45 a 80 ml/min) para dar dos productos. El primer pico de elución se designó como enantiómero 1 (Ejemplo 107) de 3-(1-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (60 mg, 39 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,76 - 8,51 (m, 2H), 8,33 - 8,11 (m, 2H), 8,08 - 7,90 (m, 2H), 7,89 - 7,63 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,70 - 2,55 (m, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 466,1. El segundo pico de elución se denominó enantiómero 2 (Ejemplo 108) de 3-(1-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il) piridin-

2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (55 mg, 35 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 1H), 8,68 - 8,54 (m, 2H), 8,29 - 8,10 (m, 2H), 8,06 - 7,92 (m, 2H), 7,85 - 7,66 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,51 - 3,39 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,25 - 2,08 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 466,2.

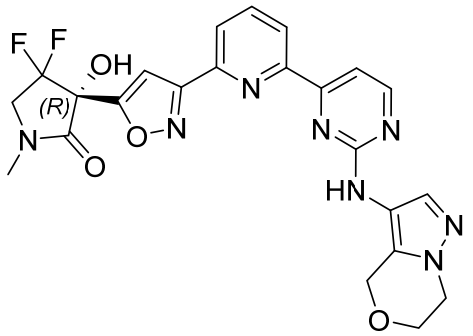
Ejemplo 109: (*R*)-3-(1-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*- 1,2,3-triazol-4-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin -2-ona (Intermedio 48, 120 mg, 0,321 mmol), *N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 43, 165 mg, 0,331 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (40 mg, 0,035 mmol) y TEA (100 µL, 0,72 mmol) en 5 ml de tolueno se rociaron con N_2 durante 5 min y se calentaron a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se sometió a una columna HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 × 30 mm × 5 µm) (eluyente: 30 - 60 % (v/v) de CH_3CN/H_2O con 0,05 % de NH_3 en H_2O + 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 37 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{17}ClF_2N_{10}O_2$, 502,9; *m/z* encontrada, 503,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 9,19 - 9,01 (m, 2H), 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,45 - 8,21 (m, 3H), 7,88 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,13 - 3,92 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,97 (s, 3H).

Ejemplo 110: (*R*)-3-(3-(6-(2-((6,7-Dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A. *N*-(4-cloropirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina. *N*-(4-cloropirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina se preparó de forma análoga a 4-cloro-*N*-(1 -metil-1*H*-pirazol-3-il)pirimidin-2-amina (Ejemplo 25 Etapa B) usando 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina en lugar de 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina.

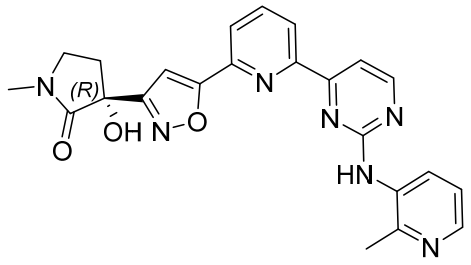
Etapa B. *N*-(4-(Tributilestannil)pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina. *N*-(4-cloropirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina (455 mg, 1,8 mmol), LiCl (465 mg, 11,0 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron a un matraz de 50 ml equipado con un condensador de reflujo y se añadió 1,1,1,2,2,2-hexabutildistanano (3,2 g, 5,5 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 y se trató con $Pd_2(dba)_3$ (83 mg, 0,091 mmol) y triciclohexilfosfina (52 mg, 0,19 mmol). El matraz se

evacuó y se rellenó con N_2 y se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se trató después con KF sat. ac. (30 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y la capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a sequedad al vacío para dar un aceite marrón. El aceite marrón se sometió a cromatografía de gel de sílice (0 a 50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar *N*-(4-(tributilestannil)pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina como un aceite amarillo (420 mg, 45 %). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{37}N_5OSn$ 507,2 m/z, encontrada 506,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,20 - 8,06 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,88 - 6,64 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 4H), 1,65 - 1,40 (m, 6H), 1,33 - 1,22 (m, 6H), 1,15 - 0,97 (m, 6H), 0,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 9H).

Etapa C. (*R*)-3-(3-(6-(2-((6,7-Dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. (*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 7, Etapa A, 100 mg, 0,267 mmol), *N*-(4-(tributilestannil)pirimidin-2-il)-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina (029- 2, 140 mg, 0,277 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0,027 mmol), TEA (84 mg, 0,83 mmol) y tolueno (3 ml) a un matraz de fondo redondo de 10 ml. La mezcla resultante se calentó durante la noche a 110 °C bajo N_2 antes de enfriarla hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se trató con KF sat. ac. (5 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo después con EtOAc (15 ml x 3) y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar un aceite negro. El aceite negro se sometió a una columna

HPLC preparativa (Waters xbridge (150 x 25 mm x 10 µm) (eluyente: 18 - 48 % (v/v) de CH_3CN y H_2O con 0,05 % de NH_3 en H_2O +10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 32 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{20}F_2N_8O_4$, 510,5; m/z encontrada, 511,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (br. s., 1H), 8,62 - 8,55 (m, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,84 - 7,63 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,14 - 3,98 (m, 6H), 2,97 (s, 3H).

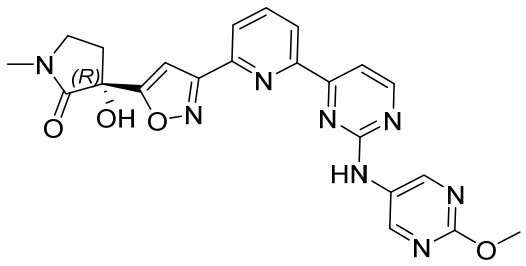
Ejemplo 111: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((2-metilpiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3 -il)pirrolidin-2-ona



(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((2-metilpiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona se preparó de manera análoga al Ejemplo 109 usando *N*-(2-metilpiridin-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 46) en lugar de *N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina y (*R*)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il)isoxazol-5- il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona en lugar de (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3- triazol-4-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (46 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{21}N_7O_3$, 443,5; m/z encontrada, 444,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1H), 8,72 - 8,61 (m, 1H), 8,35 - 8,08 (m,

5H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,57 (br. s., 1H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 1H).

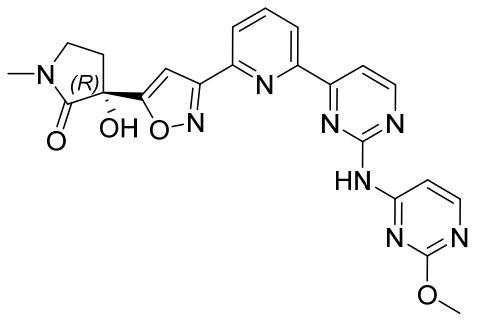
Ejemplo 112: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((2-metoxipirimidin-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 1-metilpirrolidin-2-ona



2-metoxipirimidin-5-amina (140 mg, 1,12 mmol) y THF (5 ml) a un matraz de tres bocas de 25 ml, que posteriormente se evacuó y se rellenó con N_2, y se cargó con LiHMDS (1,6 ml, 1,6 mmol, 1 M en THF). Después de 20 min, la mezcla resultante se trató con (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 31, 200 mg, 0,538 mmol) y THF (5 ml). La mezcla resultante se calentó a 45 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a sequedad *al vacío* para proporcionar un sólido amarillo. El sólido amarillo se sometió entonces a HPLC (Waters, Boston Prime 5 µm C18, 150 x 30 mm, 37-67 % (v/v) ACN/(H_2O con 0,05 % de NH_3 en H_2O y 10 mM NH_4HCO_3)) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (35 mg, 13 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{20}N_8O_4$, 460,5; m/z encontrada, 461,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H) 8,99 (s, 2H) 8,68 - 8,74 (m, 1H)

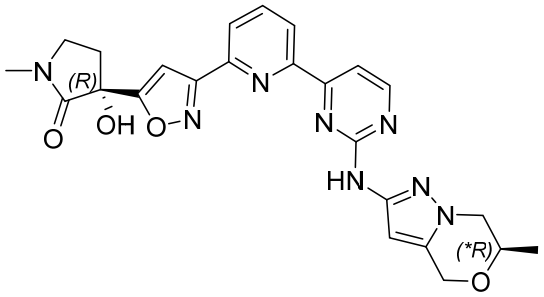
8,39 - 8,45 (m, 1H) 8,15 - 8,27 (m, 2H) 7,88 - 7,94 (m, 1H) 7,19 (s, 1H) 6,79 (s, 1H) 3,92 (s, 3H) 3,41 - 3,55 (m, 2H) 2,86 (s, 3H) 2,58 - 2,66 (m, 1H) 2,26 - 2,34 (m, 1H).

Ejemplo 113: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 1-metilpirrolidin-2-ona



(*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona se preparó de manera análoga al Ejemplo 112 usando 2-metoxipirimidin-4-amina en lugar de 2-metoxipirimidin-5-amina para producir el compuesto del título (20 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{20}N_8O_4$, 460,5; m/z encontrada, 461,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (s, 1H) 8,84 - 8,88 (m, 1H) 8,52 - 8,57 (m, 1H) 8,45 - 8,49 (m, 1H) 8,18 - 8,27 (m, 2H) 8,07 - 8,14 (m, 2H) 7,21 (s, 1H) 6,80 (s, 1H) 3,92 (s, 3H) 3,41 - 3,55 (m, 2H) 2,86 (s, 3H) 2,59 - 2,66 (m, 1H) 2,27 - 2,35 (m, 1H).

Ejemplo 114: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R)-6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*] [1,4]oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Etapa A. 1-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol. Se combinaron (5-nitro-1*H*-pirazol-3-il)metanol (1,5 g, 10 mmol), Cs_2CO_3 (683 mg, 2,10 mmol) y 2-metiloxirano (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad para dar un sólido blanco. El sólido se sometió a una columna de HPLC preparativa (Welch Xtimate C18 (150 x 30 mm x 5 µm) (eluyente: 10 - 40 % (v/v) CH_3CN / H_2O con NH_3 en H_2O y NH_4HCO_3)) para producir 1-(5-(hidroximetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol (700 mg, 99 %) como un sólido blanco. MS (ESI^+) calculada. Para $C_7H_{11}N_3O_4$, 201,07 m/z, encontrada 202,2 $[M+H]^+$.

Etapa A. 6-Metil-2-nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazina. Se combinaron 1-(5-(Hidroximetil)-3-nitro-1*H*-pirazol-1-il)propan-2-ol (200 mg, 0,994 mmol), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (288 mg, 1,51 mmol), KOH (336 mg, 5,99 mmol), 1,4-dioxano (4 ml) y H_2O (2 ml) y la mezcla resultante se calentó durante 16 horas a 100 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad para dar un sólido blanco. El sólido blanco se sometió entonces a cromatografía de gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 6-metil-2-nitro-6,7-dihidro-4*H*-

pirazol[5,1-*c*][1,4]oxazina (110 mg, 55 %) como un sólido blanco. MS (ESI$^+$) calculada para $C_7H_9N_3O_3$, 183,1 m/z, encontrada 184,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,89 (s, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 1,33 - 1,29 (m, 3H).

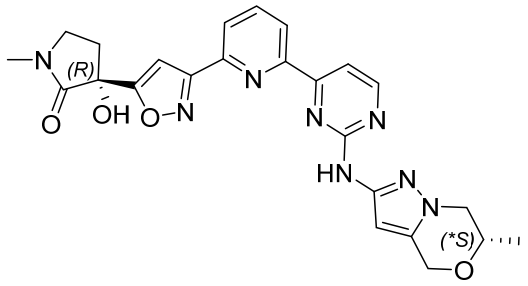
Etapa C. 6-Metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-amina. 6-metil-2-nitro-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazina (110 mg, 0,601 mmol) y MeOH (5 ml) se añadieron a un matraz secado al horno y purgado con nitrógeno, y la mezcla resultante se trató con Pd/C húmedo (80 mg, 50 % en agua). Posteriormente se evacuó el matraz y se rellenó con H_2. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y el disolvente se concentró a sequedad bajo presión reducida para proporcionar 6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2. -amina (60 mg, 65 %) como un sólido amarillo. MS (ESI$^+$) calculada para $C_7H_{11}N_3O$, 153,1 m/z, encontrada 154,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,89 (s, 1H), 5,01 - 4,91 (m, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 1,33 - 1,29 (m, 3H).

Etapa D. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4] oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 31, 88 mg, 0,24 mmol), 6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-amina (35 mg, 0,23 mmol), Cs_2CO_3 (235 mg, 0,721 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) a un matraz de 50 ml. La mezcla resultante se purgó con N_2 y se trató con BrettPhos Pd G3 (21 mg, 0,023 mmol) y BrettPhos (38 mg, 0,071 mmol). La mezcla resultante se purgó con N2 y se calentó a 100 °C durante 16 horas, antes de enfriarla a ta. Después la reacción se diluyó con agua

(20 ml), se eluyó con acetato de etilo (35 ml x 3) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad al vacío para dar un sólido amarillo. El sólido amarillo después se sometió a HPLC (Waters, Boston Prime 5 µm C18, 150 x 30 mm, extrayendo con 40-70 % (v/v) de ACN / H_2O con 0,05 % NH_3 en H_2O y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4] oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona como un sólido blanco (10 mg, 8 %).

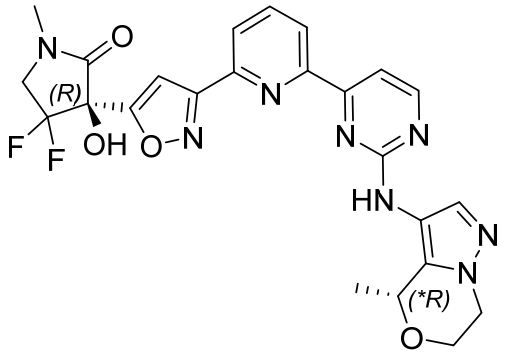
Etapa E. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R)-6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*] [1,4]oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. Los diastereómeros de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (15 mg, 0,031 mmol) se separaron mediante SFC quiral (DAICEL CHIRALCEL OD -H (250 x 30 mm x 5 µm), 60 % de IPA con 0,1 % de NH3 en H_2O / 40 % de CO_2). El compuesto del título se eluyó como el primer pico y se evaporó a sequedad para proporcionar el producto (5 mg, 97 % de pureza) como un sólido amarillo. El producto se sometió después adicionalmente a SFC (DAICEL CHIRALCEL OD (250 x 30 mm x 10 µm), 55 % de IPA con 0,1 % de NH_3 en H_2O / 45 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título (1,48 mg, 10 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{24}N_8O_4$, 488,5; m/z encontrada, 489,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,64 - 8,59 (m, 1H), 8,47 - 8,42 (m, 1H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,56 - 6,46 (m, 2H), 4,97 - 4,87 (m, 1H), 4,79 - 4,70 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 1,33 - 1,30 (m, 3H).

Ejemplo 115: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S)-6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*] [1,4]oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



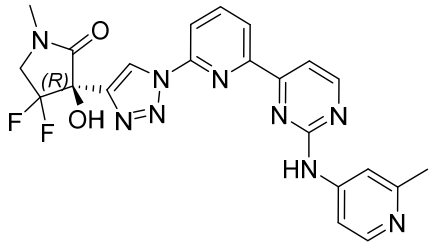
(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S)-6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*] [1,4]oxazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona se preparó durante la síntesis de (*R*)-3-hidroxi- 1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R)-6-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2 -il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Ejemplo 114) y eluyó como el segundo pico durante la purificación por SFC para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (2,71 mg, 17 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{24}N_8O_4$, 488,5; m/z encontrada, 489,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (br s, 1H), 8,64 - 8,60 (m, 1H), 8,47 - 8,42 (m, 1H), 8,20 - 8,09 (m, 2H), 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,58 - 6,48 (m, 2H), 4,96 - 4,89 (m, 1H), 4,78 - 4,71 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 1,33 - 1,30 (m, 3H).

Ejemplo 116: (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R)-4-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



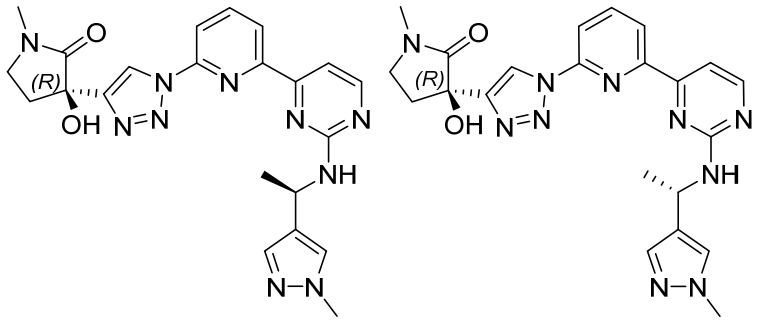
Se combinaron (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il) pirrolidin-2-ona (Intermedio 7, 100 mg, 0,222 mmol), (*R)-4-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina (Intermedio 70, 90 mg, 0,59 mmol), $TsOH \cdot H_2O$ (65 mg, 0,34 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla resultante se calentó durante la noche a 115 °C antes de enfriarla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió directamente a una columna de HPLC preparativa (Waters xbridge (150 x 25 mm x 10 µm) (eluyente: 15 - 45 % (v/v) CH_3CN y H_2O con 0,05 % NH_3 en H_2O +10 mM NH_4HCO_3)) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo. El sólido se purificó adicionalmente mediante SFC (DAICEL CHIRALCEL OD, 250 x 30 mm, 10 µm, 35 % (v/v) MeOH (0,1 % NH_3 en H_2O) / 65 % CO_2) para proporcionar el compuesto del título (15,86 mg, 14 %) como un sólido amarillo. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{22}F_2N_8O_4$, 524,5; m/z encontrada, 525,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (br. s., 1H), 8,62 - 8,53 (m, 1H), 8,36 (br. s., 1H), 8,24 - 8,13 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,56 (br.s., 1H), 7,30 (s, 1H), 4,96 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 3,90 (m, 5H), 2,97 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 117: (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona



(*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona se preparó de una manera análoga al Ejemplo 109 usando *N*-(2-metilpiridin-4-il)-4-(tributilestannil) pirimidin-2-amina (Intermedio 47) en lugar de *N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (50 mg, 29 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{19}F_2N_9O_2$, 479,4; m/z encontrada, 480,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,34 - 8,26 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 2H), 4,14 - 3,90 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

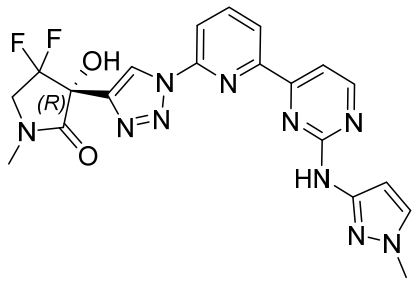
Ejemplo 118 y Ejemplo 119: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(((*R*)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin- 4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6 -(2-(((*S*)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3- triazol-4-il)pirrolidin-2-ona



A una solución de (*R*)-3-(1-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi -1-metilpirrolidin-2-ona (75 mg, 0,202 mmol, Intermedio 32) en DMSO (1,5 ml) se añadió 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etanamina (30 mg, 0,24 mmol) y DIEA (80 mg, 0,619 mmol), secuencialmente. La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 12 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 23-53 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar, después de la liofilización, una mezcla de diastereómeros como un sólido blanco. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK AD, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 70 % de MeOH (0,1 % de 25 % de NH_3 acuoso), 30 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 118 como el primer diastereómero de elución (21 mg, 26 %) y el Ejemplo 119 como el segundo diastereómero de elución (20 mg, 24 %). Ejemplo 118: MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{24}N_{10}O_2$, 460,5; m/z encontrada, 461,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,58 - 8,37 (m, 2H), 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,38 - 5,14 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). Ejemplo 119: MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{24}N_{10}O_2$, 460,5; m/z encontrada, 461,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

8,92 (s, 1H), 8,59 - 8,38 (m, 2H), 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,27 - 8,21 (m, 1H), 7,67 - 7,56 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,41 - 5,09 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,34 - 2,21 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

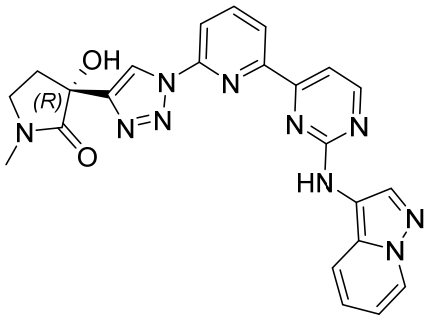
Ejemplo 120 (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona



A una mezcla de (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1- metilpirrolidin-2-ona (60 mg, 0,160 mmol, Intermedio 48), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (140 mg, 0,241 mmol, Intermedio 24) y TEA (33 mg, 0,326 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (20 mg, 0,017 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 12 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió KF acuoso saturado (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho fino de tierra de diatomeas y la torta de filtro se enjuagó con EtOAc (3 x 15 ml). Los filtrados combinados se extrajeron con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El

residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 23-53 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar, después de la liofilización, el compuesto del título como un sólido amarillo (4 mg, 5 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{18}F_2N_{10}O_2$, 468,4; m/z encontrada, 469,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,74 - 8,61 (m, 1H), 8,54 - 8,44 (m, 1H), 8,41 - 8,33 (m, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,13 - 3,90 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,96 (s, 3H).

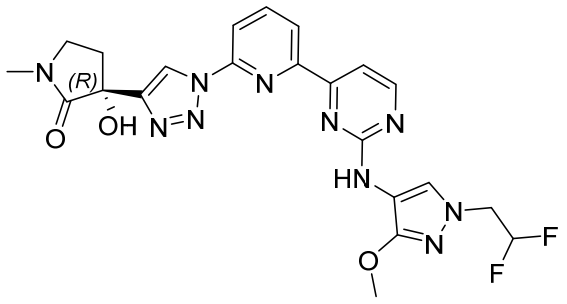
Ejemplo 121: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) -1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona



A una solución de (*R*)-3-(1-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (50 mg, 0,134 mmol, Intermedio 32) en DMSO (1 ml) se añadió pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-amina (53 mg, 0,41 mmol) y DIEA (53 mg, 0,410 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 12 h. La mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 20-50 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar, después de la liofilización, el compuesto del título como un sólido

amarillo (10,7 mg, 16 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{20}N_{10}O_2$, 468,5; m/z encontrada, 469,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,52 - 8,29 (m, 3H), 8,29 - 8,24 (m, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H).

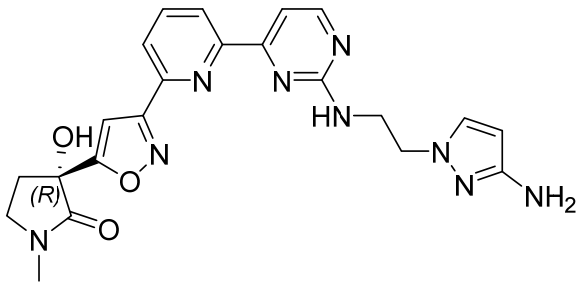
Ejemplo 122: (*R*)-3-(1-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título (66 mg, 42 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 120 usando (*R*)-3-(1- (6-bromopiridin-2-il) -1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 51) en lugar de (*R)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2 -ona y *N*-(1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 66) en lugar de *N*-(1-metil-1 H-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}F_2N_{10}O_3$, 512,5; m/z encontrada, 513,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,86 - 8,67 (m, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,47 - 8,36 (m, 1H), 8,34 - 8,22

(m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,50 - 6,17 (m, 2H), 4,59 - 4,41 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H).

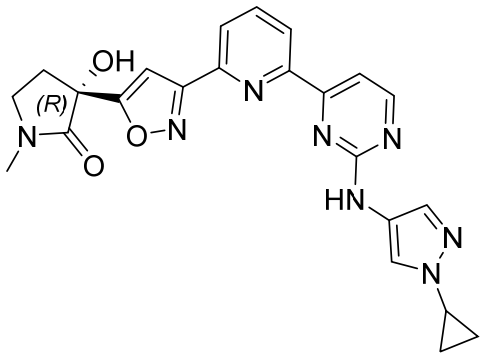
Ejemplo 123: (*R*)-3-(3-(6-(2-((2-(3-Amino-1*H*-pirazol-1-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol- 5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 120 µmol, Intermedio 13), (2-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (171 mg, 602 µmol, Intermedio 71) y TFA (17,9 µl, 241 µmol) en DMSO (2 ml) se sometió a irradiación con microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó secuencialmente por cromatografía de gel de sílice (0-5 % de MeOH/DCM) y después HPLC de fase inversa (columna Phenomenex C18, 3 µm, 30 x 75 mm; 12-42 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,1 mg, 20 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{23}N_9O_3$, 461,5; m/z encontrada, 462,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 - 8,42 (m, 2H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 1H), 7,32

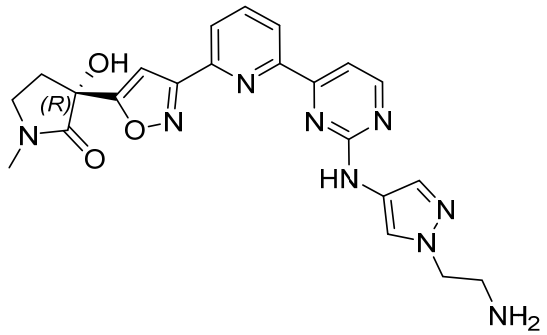
(d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,70 - 3,69 (m, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H).

Ejemplo 124: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-Ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2 -ona (55 mg, 0,13 mmol, Intermedio 13), 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-amina (49 mg, 0,4 mmol) y TsOH (25 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 110 °C durante 12 h. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Phenomenex C18, 3 µm, 30 x 75 mm; 35-65 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (6,3 mg, 10 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{22}N_8O_3$, 458,5; m/z encontrada, 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,66 - 8,61 (m, 1H), 8,50 - 8,44 (m, 1H), 8,26 - 8,12 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,59 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,06 - 0,94 (m, 4H).

Ejemplo 125: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2-Aminoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona

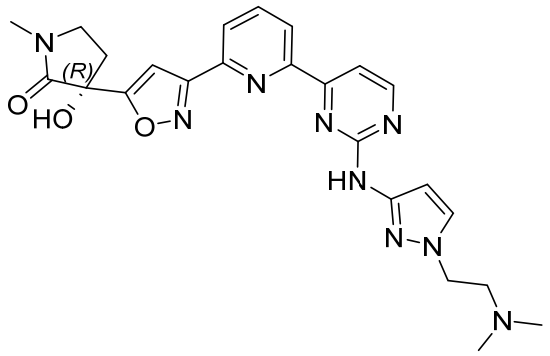


Etapa A. (*R*)-(2-(4-((4-(6-(5-(3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2- il)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo. Una mezcla de (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (50 mg, 0,12 mmol, Intermedio 13), (2-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (82 mg, 0,36 mmol) y TsOH (34 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml) se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Phenomenex C18, 3 µm, 30 x 75 mm; 28-58 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso)) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, 59 %). MS (ESI^+): m/z = 562,3.

Etapa B. (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2-Aminoetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de (*R*)-(2-(4-((4-(6-(5-(3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridina -2-il)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (37 mg, 0,066 mmol) y HCl en 1,4-dioxano (2 ml, 4 M) se colocaron en un tubo sellado y se agitó a temperatura

ambiente durante 1 h. La solución se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Phenomenex C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 18-48 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (9,7 mg, 32 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{23}N_9O_3$, 461,5; m/z encontrada, 462,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 - 9,61 (m, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 - 8,14 (m, 2H), 8,07 - 7,98 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H).

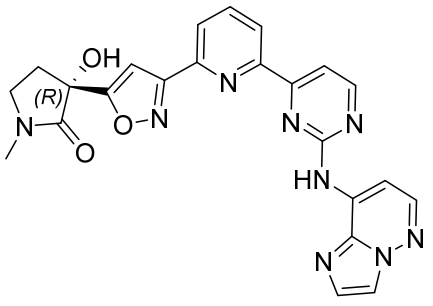
Ejemplo 126: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (150 mg, 0,403 mmol, Intermedio 31), 1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-amina (52,5 mg, 0,340 mmol) y Cs_2CO_3 (413 mg, 1,27 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con Ar durante 5 min. Después, se añadieron BrettPhos Pd G3 (60 mg, 0,066 mmol) y BrettPhos (37,5 mg, 0,0700 mmol) y la mezcla resultante se purgó con Ar

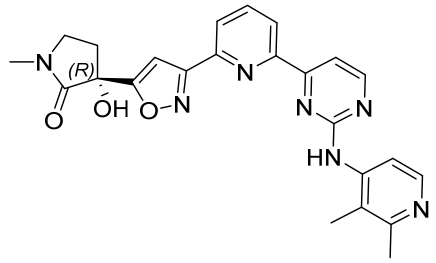
durante 5 min y después se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó dos veces por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 27-57 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) seguido de (columna Boston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 30-60 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (22 mg, 12 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{27}N_9O_3$, 489,5; m/z encontrada, 490,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,94 - 6,65 (m, 2H), 4,12 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,67 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,20 (s, 6H).

Ejemplo 127: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5- il)-1-metilpirrolidin-2-ona



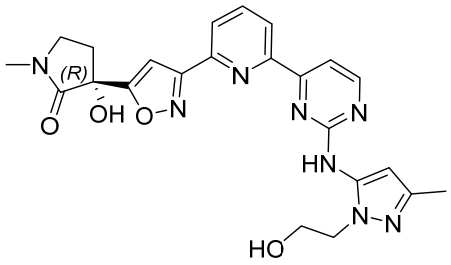
El compuesto del título (26 mg, 24 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 usando imidazo[1,2-*b*] piridazin-8-amina en lugar de 1-(2-(dimetilamino) etil)-1*H*-pirazol-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{19}N_9O_3$, 469,5; m/z encontrada, 470,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (br s, 1H), 8,96 - 8,92 (m, 1H), 8,68 - 8,63 (m, 1H), 8,49 - 8,45 (m, 1H), 8,28 - 8,15 (m, 5H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,67 - 2,63 (m, 1H), 2,34 - 2,27 (m, 1H).

Ejemplo 128: (*R*)-3-(3-(6-(2-((2,3-Dimetilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3- hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



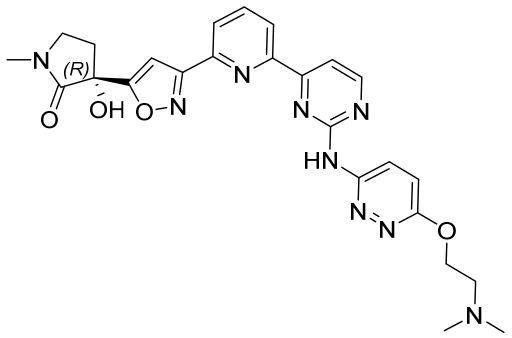
El compuesto del título (15 mg, 12 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 usando 2,3-dimetilpiridin-4-amina en lugar de 1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{23}N_7O_3$, 457,5; m/z encontrada, 458,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,91 - 6,61 (m, 1H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 129: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(2-hidroxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridina -2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



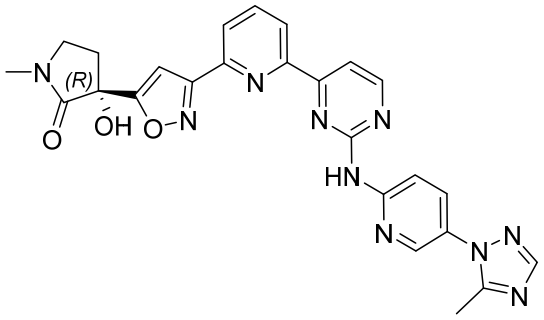
El compuesto del título (20 mg, 15 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 usando 2-(5-amino-3-metil-1 H-pirazol-1-il) etanol en lugar de 1-(2-(dimetilamino)etil) -1*H*-pirazol-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{24}N_8O_4$, 476,5; m/z encontrada, 477,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 - 8,34 (m, 1H), 8,26 - 8,10 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,26 - 5,03 (m, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 130: (*R*)-3-(3-(6-(2-((6-(2-(Dimetilamino)etoxi)piridazin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



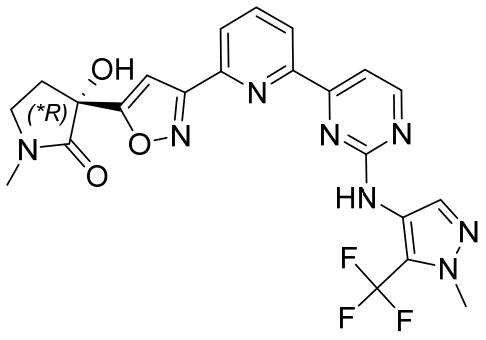
El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 usando 6-(2-(dimetilamino)etoxi) piridazin-3-amina en lugar de 1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-amina. El compuesto se purificó adicionalmente mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AS, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 45 % de EtOH (0,1 % de 25 % de NH_3 en agua), 55 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,3 mg, 4,6 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{27}N_9O_4$, 517,5; m/z encontrada, 518,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,50 - 8,39 (m, 2H), 8,26 - 8,14 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,71 - 2,67 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,31 - 2,26 (m, 1H), 2,23 (s, 6H).

Ejemplo 131: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((5-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



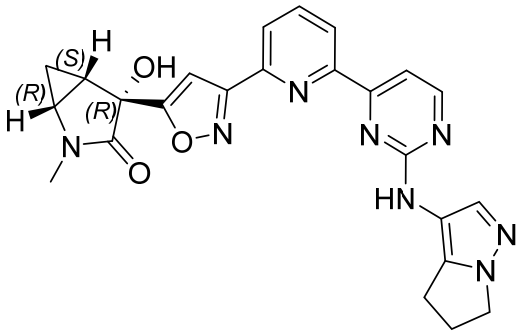
El compuesto del título (17 mg, 11 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 usando 5-(5-metil-1H -1,2,4-triazol-1-il)piridin-2-amina en lugar de 1-(2-(dimetilamino)etil)-1 H-pirazol-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{22}N_{10}O_3$, 510,5; m/z encontrada, 511,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (s, 1H), 8,86 - 8,79 (m, 1H), 8,61 - 8,53 (m, 3H), 8,27 - 8,17 (m, 2H), 8,12 - 8,03 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,32 - 2,26 (m, 1H).

Ejemplo 132: (*R)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Una solución de 1-metil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-amina (170 mg, 0,843 mmol) en THF (4 ml) se enfrío a -72 °C y después (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (170 mg, 0,409 mmol, Intermedio 13) y LiHMDS (1,9 ml, 1,9 mmol, 1 M en THF). La mezcla resultante se agitó a -72 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 16 h. Después de ese tiempo, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex C18, 3 µm, 40 x 80 mm; 45-75 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso + 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (35 mg, 16 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{19}F_3N_8O_3$, 500,4; m/z encontrada, 501,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,66 - 8,56 (m, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 2H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 1H).

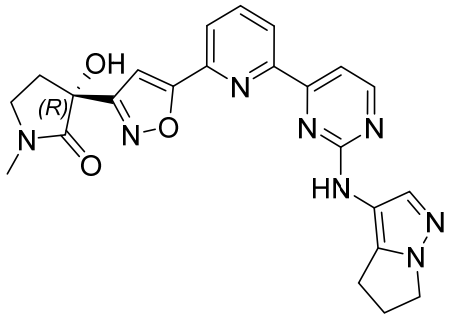
Ejemplo 133: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-(2-((5,6-Dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona



Una mezcla de (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan- 3-ona (277 mg, 0,79 mmol, Intermedio 33) y *N*-(4-(tributilestannil)pirimidin-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-amina (582 mg, 1,19 mmol, Intermedio 67) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con N_2 tres veces y después se añadió Pd(dppf)Cl_2 (58 mg, 0,079 mmol). La mezcla se purgó con N_2 tres veces, después se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), se añadió Biotage® MP-TMT (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite negro. El aceite se purificó secuencialmente mediante HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 23-53 % de ACN / H_2O (con 0,2 % de ácido fórmico)) y después SFC (DAICEL CHIRALPAK AS, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 45 % EtOH (0,1 % de 25 % NH_3 acuoso), 55 % CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (24 mg, 20 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{22}N_8O_3$, 470,5; m/z

encontrada, 471,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,62 - 8,54 (m, 1H), 8,44 - 8,34 (m, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 2H), 7,76 - 7,59 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,67 (br.s., 1H), 4,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,48 - 3,43 (m, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 5H), 2,56 - 2,53 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,00 - 0,90 (m, 1H), 0,85 - 0,78 (m, 1H).

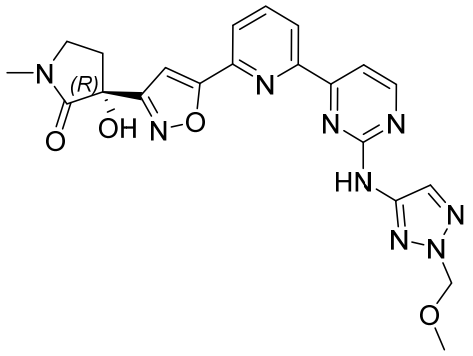
Ejemplo 134: (*R*)-3-(5-(6-(2-((5,6-Dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Un matraz que contiene (*R*)-3-(5-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (200 mg, 0,59 mmol, Intermedio 52) y *N*-(4-(tributilestannil)pirimidin-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-amina (435 mg, 0,89 mmol, Intermedio 67) en 1,4-dioxano (20 ml) se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces, después se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42 mg, 0,059 mmol). La mezcla se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces, después se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex C18, 3 µm, 40 x 80 mm; 30-60 % de

ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar un sólido amarillo, que se trituró con MeCN (10 ml). El precipitado amarillo que se formó se filtró y se secó bajo alto vacío seguido de purificación por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 55 % de EtOH (0,1 % de 25 % de NH_3 acuoso), 45 % CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (92 mg, 26 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{22}N_8O_3$, 458,5; m/z encontrada, 459,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (br. s., 1H), 8,61 - 8,54 (m, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,74 - 7,57 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 3,52 - 3,36 (m, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 1H).

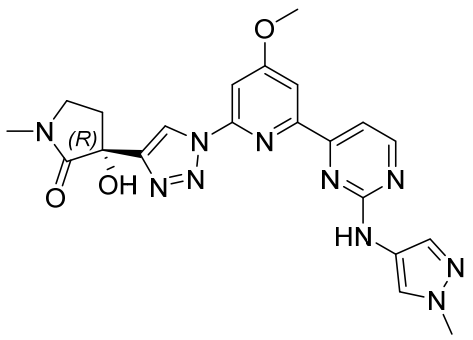
Ejemplo 135: (*R*)-3-Hidroxi-3-(5-(6-(2-((2-(metoximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título (24 mg, 20 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 134 usando *N*-(2-(metoximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 69) en lugar de *N*-(4-

(tributilestannil)pirimidin-2-il)-5,6-dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{21}N_9O_4$, 463,5; m/z encontrada, 464,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (br s, 1H), 8,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H).

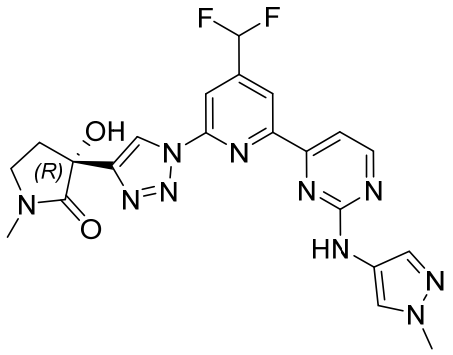
Ejemplo 136: (*R*)-3-Hidroxi-3-(1-(4-metoxi-6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



A una mezcla de (*R*)-3-(1-(6-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin- 2-ona (50 mg, 0,136 mmol, Intermedio 79), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (70 mg, 0,151 mmol, Intermedio 76) y TEA (30 mg, 0,30 mmol) en tolueno (2 ml), se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0,014 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se recogió la torta de filtro. Los sólidos se purificaron por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 25 x 150 mm; 15-45 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de

NH_3 acuoso)) para proporcionar, después de la liofilización, el compuesto del título como un sólido amarillo (3,8 mg, 6 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{22}N_{10}O_3$, 462,5; m/z encontrada, 463,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,75 - 7,66 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,49 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 4H), 2,34 - 2,22 (m, 1H).

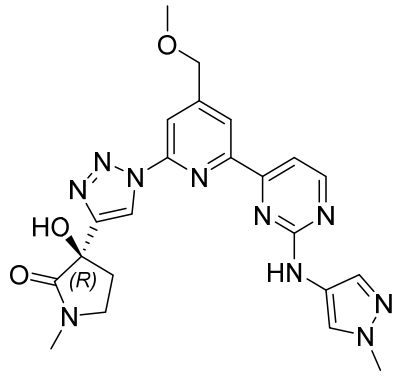
Ejemplo 137: (*R*)-3-(1-(4-(Difluorometil)-6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)- 1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



A una mezcla de (*R*)-3-(1-(6-cloro-4-(difluorometil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1 -metilpirrolidin-2-ona (90 mg, 0,26 mmol, Intermedio 77), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (135 mg, 0,291 mmol, Intermedio 76) y TEA (60 mg, 0,59 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (30 mg, 0,026 mmol). La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se recogió la torta del filtro. Los sólidos se purificaron por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 25 x 150 mm; 15-45 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso)) para proporcionar, después de la liofilización, el

compuesto del título como un sólido amarillo (2,6 mg, 2 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}F_2N_{10}O_2$, 482,5; m/z encontrada, 483,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,51 (m, 1H), 7,44 - 7,23 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,73 (m, 4H), 2,35 - 2,24 (m, 1H).

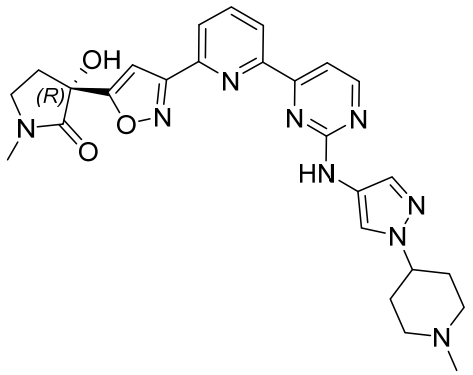
Ejemplo 138: (*R*)-3-Hidroxi-3-(1-(4-(metoximetil)-6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



A una mezcla de (*R*)-3-(1-(6-cloro-4-(metoximetil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1 -metilpirrolidin-2-ona (130 mg, 0,385 mmol, Intermedio 78), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,431 mmol, Intermedio 76) y TEA (90 mg, 0,89 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (45 mg, 0,039 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se recogió la torta de filtro. Los sólidos se purificaron por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 25 x 150 mm; 12-42 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso)) para proporcionar, después de la liofilización, el compuesto

del título como un sólido amarillo (9,2 mg, 2 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{24}N_{10}O_3$, 476,5; m/z encontrada, 477,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,51 - 3,48 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,23 (s, 1H).

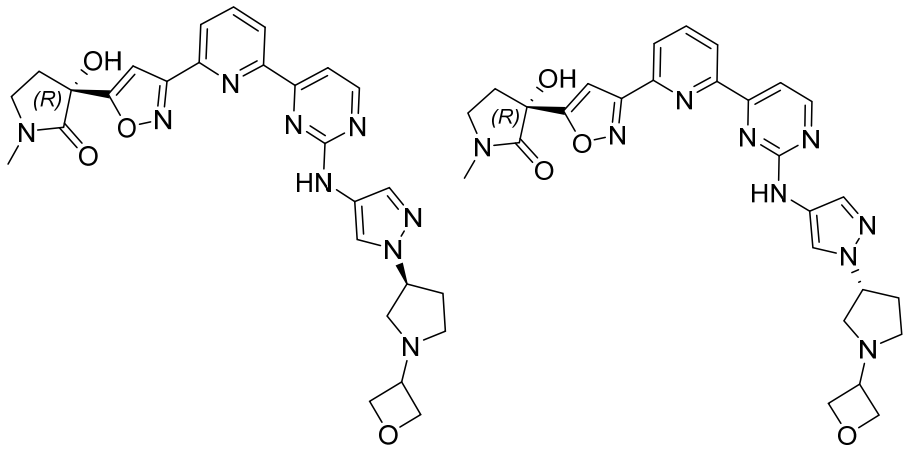
Ejemplo 139: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 204 Etapa A usando 1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina en lugar de (2-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 25-55 de % de ACN/H_2O (con 0,225 % de ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,6 mg, 17 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{29}N_9O_3$, 515,6; m/z encontrada, 516,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 1H), 8,18 - 8,15 (m,

1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,61 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 2,89 - 2,86 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 - 1,90 (m, 7H).

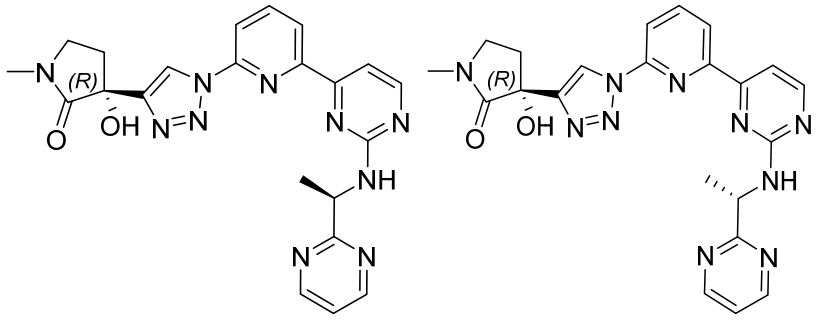
Ejemplo 140 y Ejemplo 141: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-((*S*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1*H*- pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-((*R*)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2- il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Los compuestos del título se prepararon usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 204 Etapa A usando 1-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-amina (Intermedio 73) en lugar de (2-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo y purificando el residuo mediante TLC preparativa (9 % MeOH/DCM) para proporcionar una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 55 % de EtOH (0,05 % de NH_3•H_2O), 45 % de CO_2). El primer diastereómero de elución se purificó adicionalmente

por HPLC de fase inversa (columna Boston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 25-55 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3)) para proporcionar el Ejemplo 140 como un sólido amarillo (2,7 mg, 5 %). El segundo diastereómero de elución se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (columna Boston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 25-55 % de ACN/H_2O (con 0,05 % NH_3)) para proporcionar el Ejemplo 141 como un sólido amarillo (3,9 mg, 6 %). Ejemplo 140: MS (ESI): Masa calculada para $C_{27}H_{29}N_9O_4$, 543,6; m/z encontrada, 544,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,01 - 4,88 (m, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 4,54 - 4,47 (m, 2H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 2,95 - 2,90 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 4H), 2,35 - 2,31 (m, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 1H). Ejemplo 141: MS (ESI): Masa calculada para $C_{27}H_{29}N_9O_4$, 543,6; m/z encontrada, 544,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,63 - 4,57 (m, 2H), 4,54 - 4,46 (m, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 2,95 - 2,90 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,81 - 2,76 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 4H), 2,34 - 2,30 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H).

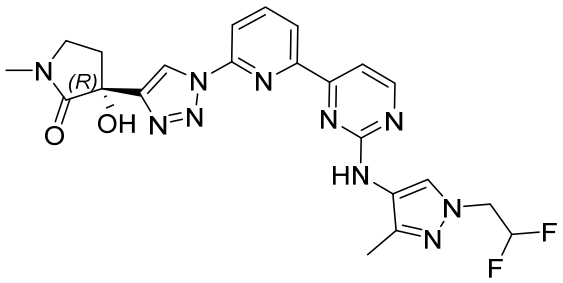
Ejemplo 142 y Ejemplo 143: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(((*R*)-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin- 2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(((*S*)-1-(pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona



A una solución de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0,241 mmol, Intermedio 75) y clorhidrato de 1-(pirimidin-2-il)etanamina (192 mg, 1,20 mmol) en NMP (2 ml) se añadió DIEA (0,80 ml, 4,84 mmol). La mezcla resultante se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó secuencialmente con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 20-50 % de ACN/H_2O (con 0,05 % NH_3 y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar una mezcla de diastereómeros como un sólido blanco. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK AD, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 50 % de IPA (0,1 % de NH_3•H_2O), 50 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 142 como el primer diastereómero de elución (31 mg, 34 %) y Ejemplo 143 como el segundo diastereómero de elución (17 mg, 19 %). Ejemplo 142: MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_{10}O_2$, 458,5; m/z encontrada, 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (br. s., 1H), 8,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,61 - 8,41 (m, 1H), 8,40 - 7,94 (m, 3H), 7,92 - 7,66 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 1H), 6,57 - 6,13 (m, 1H), 5,31 - 5,15 (m, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Ejemplo 143: MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_{10}O_2$, 458,5; m/z

encontrada, 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,61 - 8,37 (m, 1H), 8,35 - 7,99 (m, 3H), 7,94 - 7,67 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 6,67 - 5,93 (m, 1H), 5,30 - 5,18 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

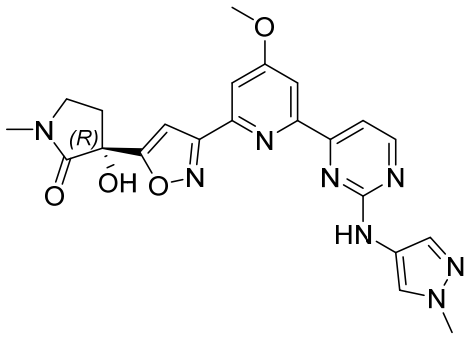
Ejemplo 144: (*R*)-3-(1-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 204 Etapa A usando (*R*)-3-(1-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 32) en lugar de (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona y 1-(2,2-difluoroetil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-amina en lugar de (2-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo. El material se purificó adicionalmente mediante SFC (SAICEL CHIRALPAK AD, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 55 % de IPA (0,1 % de NH_3•H_2O), 45 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (8 mg, 52 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}F_2N_{10}O_2$, 496,5; m/z encontrada, 497,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,11 (br. s., 1H), 8,94

(s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,50 - 8,39 (m, 1H), 8,35 - 8,22 (m, 2H), 8,08 (br. s., 1H), 7,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,53 - 6,13 (m, 2H), 4,64 - 4,49 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,20 (s, 3H).

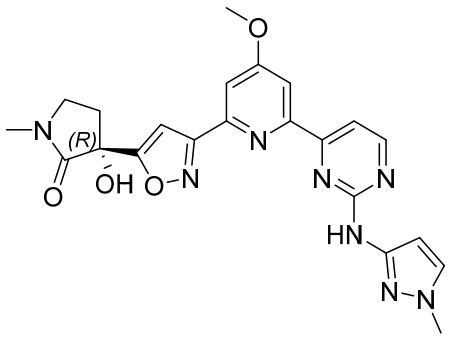
Ejemplo 145: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(4-metoxi-6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-3-(3-(4-metoxi-6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1- metilpirrolidin-2-ona (100 mg, 0,224 mmol, Intermedio 74), 1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (300 mg, 1,76 mmol) y DIEA (800 µl, 4,59 mmol) en DMA (2 ml) se calentó a 150 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Boston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 30-60 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg, 15 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_4$, 462,5; m/z encontrada, 463,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,05 - 7,93 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* =

2,4 Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H).

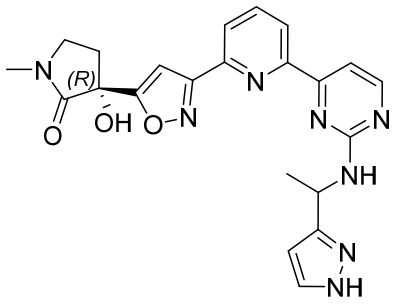
Ejemplo 146: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(4-metoxi-6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



Un matraz que contiene (*R*)-3-(3-(6-bromo-4-metoxipiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (200 mg, 0,543 mmol, Intermedio 74 Etapa E), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (296 mg, 0,638 mmol, Intermedio 24) y TEA (172 µl, 1,23 mmol) en tolueno (3 ml) Se evacuó y se rellenó con Ar tres veces, después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (68 mg, 0,059 mmol). La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 16 h. El matraz se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y después se añadió KF acuoso saturado (15 ml) durante 2 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 10 µm, 25 x 150 mm; 32-62 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) para

proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 7 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_4$, 462,5; m/z encontrada, 463,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,89 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,53 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,50 - 3,48 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,62 - 2,60 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H).

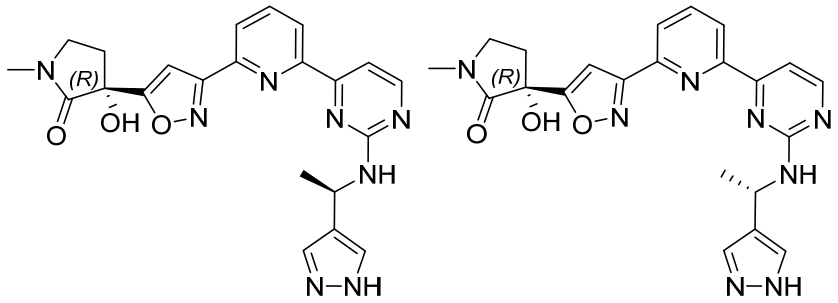
Ejemplo 147: (3*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(1*H*-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2 -ona (150 mg, 0,361 mmol, Intermedio 13), clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina (405 mg, 2,74 mmol) y DIEA (1,0 ml, 5,7 mmol) en DMA (4 ml) se roció con N_2 durante 5 min, después se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 25 x 150 mm; 28-58 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3))

para proporcionar el compuesto del título como un blanco (27 mg, 17 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_3$, 446,5; m/z encontrada, 447,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 - 12,43 (m, 1H), 8,58 - 8,37 (m, 2H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,70 - 7,27 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,23 (br s, 1H), 5,38 (br s, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 3H).

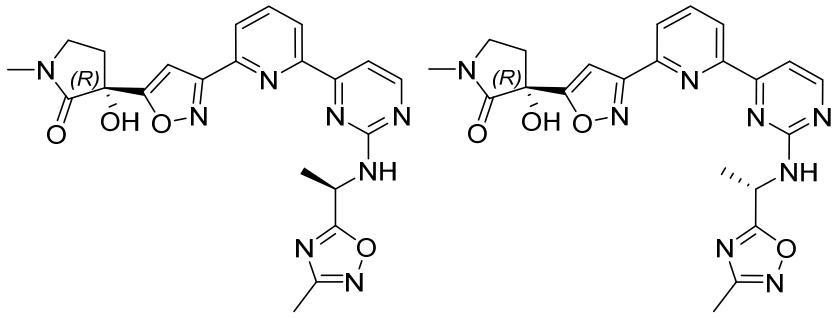
Ejemplo 148 y Ejemplo 149: (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(1*H*-Pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol- 5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona y (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Los compuestos del título se prepararon usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando 1-(1*H*-pirazol-4-il)etanamina en lugar de clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina para proporcionar una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC (Phenomenex-Cellulose-2, 10 µ m, 30 x 250 mm, elución isocrática: 40 % de MeOH (0,1 % NH_3•H_2O), 60 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 148 como el primer diastereómero de elución (8 mg, 39 %) y el Ejemplo 149 como el segundo diastereómero elución (8,5 mg, 42 %). Ejemplo 148: MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_3$, 446,5; m/z encontrada, 447,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 12,57 (br. s., 1H), 8,55 - 8,42 (m, 2H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,68 - 7,39 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (br. s., 1H), 5,40 - 5,17 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). Ejemplo 149: MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_3$, 446,5; m/z encontrada, 447,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,58 (br. s., 1H), 8,57 - 8,39 (m, 2H), 8,20 - 8,09 (m, 2H), 7,75 - 7,41 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (br. s., 1H), 5,42 - 5,15 (m, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

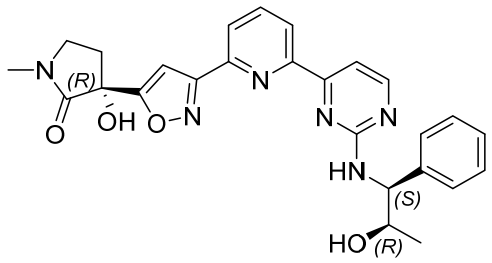
Ejemplo 150 y Ejemplo 151: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Los compuestos del título se prepararon usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando (*R*)-2-amino-*N*-metil-*N*-fenilpropanamida en lugar de clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina para proporcionar una mezcla. de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 30 % de EtOH (0,1 % de NH_3•H_2O), 70 % de

CO_2) para proporcionar el Ejemplo 150 como el primer diastereómero de elución (4 mg, 9 %) y el Ejemplo 151 como el segundo diastereómero de elución (6 mg, 15 %). Ejemplo 150: MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_4$, 462,5; m/z encontrada, 463,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (br s, 1H), 8,40 - 8,07 (m, 4H), 7,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (br s, 1H), 5,45 - 5,30 (m, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 - 2,25 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Ejemplo 151: MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_4$, 462,5; m/z encontrada, 463,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (br s, 1H), 8,35 - 8,03 (m, 4H), 7,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (br s, 1H), 5,49 - 5,28 (m, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,29 - 2,24 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

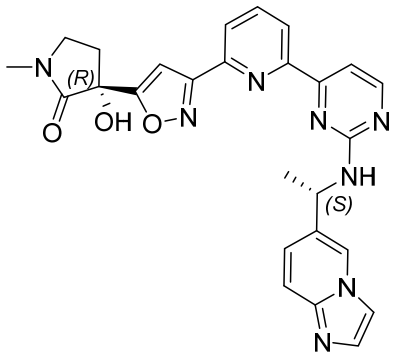
Ejemplo 152: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-fenilpropil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título (28 mg, 48 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando clorhidrato de (1*S*,2*R*)-1-amino-1-fenilpropan-2-ol en lugar de clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina. MS (ESI): Masa calculada para

$C_{26}H_{26}N_6O_4$, 486,5; m/z encontrada, 487,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 - 8,35 (m, 2H), 8,21 - 8,07 (m, 2H), 7,71 - 7,56 (m, 2H), 7,47 (br s, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,01 - 4,93 (m, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 1,16 - 1,08 (m, 3H).

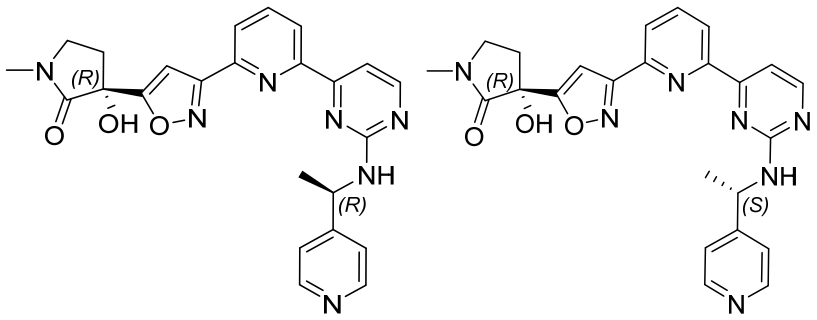
Ejemplo 153: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)etil)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando clorhidrato de (*S*)-1-(Imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)etanamina en lugar de clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina. El material se purificó adicionalmente mediante SFC (DAICEL CHIRALCEL OD, 5 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 55 % de EtOH (0,1 % NH_3•H_2O), 45 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (14 mg, 69 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{24}N_8O_3$, 496,5; m/z encontrada, 497,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 - 8,43 (m, 3H), 8,18 - 8,09 (m, 2H), 8,00 - 7,91 (m, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 2H),

7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,25 (br s, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 1,59 - 1,53 (m, 3H).

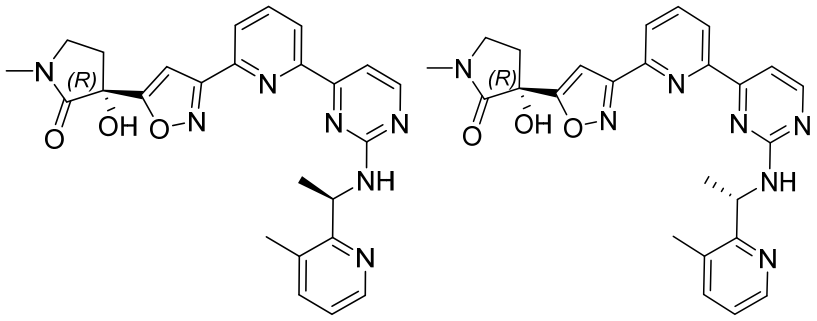
Ejemplo 154 y Ejemplo 155: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(piridin-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin- 2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(piridin- 4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Los compuestos del título se prepararon usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando clorhidrato de (*R*)-1-(piridin-4-il) etanamina en lugar de clorhidrato de 1-(*1H*-pirazol-3-il) etanamina para proporcionar una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 55 % de IPA (0,1 % de NH_3•H_2O), 45 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 154 como el primer diastereómero de elución (28 mg, 28 %) y el Ejemplo 155 como el segundo diastereómero de elución (22 mg, 21 %). Ejemplo 154: MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{23}N_7O_3$, 457,5; m/z encontrada, 458,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 - 8,20 (m, 4H), 8,19 - 7,92 (m, 3H), 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,35 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,93 - 6,47 (m, 1H), 5,27 - 5,10 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Ejemplo 155: MS (ESI):

Masa calculada para $C_{24}H_{23}N_7O_3$, 457,5; m/z encontrada, 458,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 - 8,44 (m, 3H), 8,43 - 7,99 (m, 4H), 7,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,78 (br. s., 1H), 5,28 - 5,10 (m, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

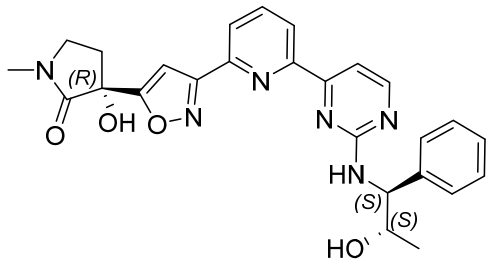
Ejemplo 156 y Ejemplo 157: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(3-metilpiridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(3-metilpiridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Los compuestos del título se prepararon usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando diclorhidrato de 1-(3-metilpiridin-2-il) etanamina en lugar de clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina para proporcionar una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 55 % de MeOH (0,1 % de NH_3•H_2O), 45 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 156 como el primer diastereómero de elución (30 mg, 32 %) y el Ejemplo 157 como el segundo diastereómero de elución (30 mg, 32 %). Ejemplo 156: MS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{25}N_7O_3$, 471,5; m/z

encontrada, 472,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 - 8,26 (m, 3H), 8,19 - 8,09 (m, 2H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,52 - 7,35 (m, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,53 - 5,38 (m, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,70 - 2,57 (m, 1H), 2,47 (br s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 3H). Ejemplo 157: MS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{25}N_7O_3$, 471,5; m/z encontrada, 472,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 - 8,27 (m, 3H), 8,20 - 8,09 (m, 2H), 7,68 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,33 (m, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,56 - 5,37 (m, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 - 2,56 (m, 1H), 2,47 (br s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 3H).

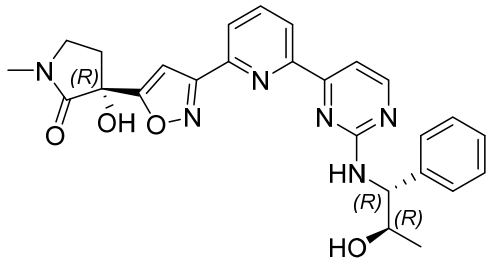
Ejemplo 158: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((1*S*,2*S*)-2-hidroxi-1-fenilpropil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título (58 mg, 50 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando (1*S*,2*S*) -1-amino-1-fenilpropan-2-ol en lugar de clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-3-il) etanamina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{26}N_6O_4$, 486,5; m/z encontrada, 487,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,34 (m, 2H), 8,21 - 8,07 (m, 2H), 7,71 - 7,55 (m, 2H), 7,47 (br s, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,03 - 4,91 (m, 1H), 4,77

(d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,12 (br d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

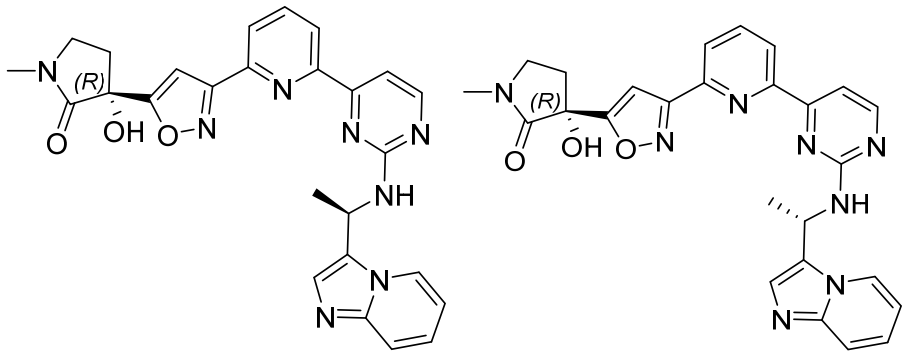
Ejemplo 159: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-fenilpropil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título (25 mg, 21 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando (1*R*,2*R*)-1-amino-1-fenilpropan-2-ol en lugar de clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{26}N_6O_4$, 486,5; m/z encontrada, 487,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,34 (m, 2H), 8,19 - 8,08 (m, 2H), 7,74 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (br s, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,03 - 4,92 (m, 1H), 4,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 160 y Ejemplo 161: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)etil)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona y (*R*)-3-

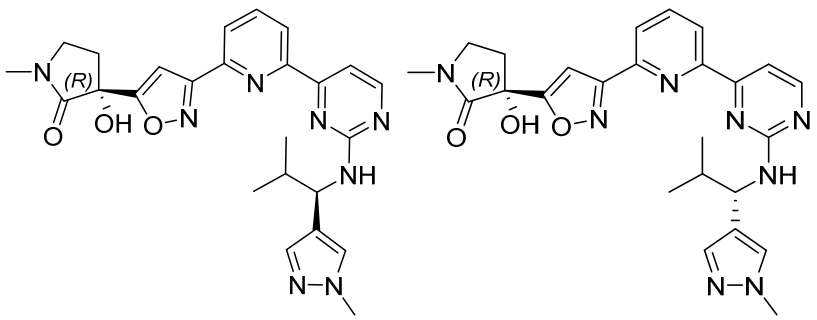
hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1- (imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



Los compuestos del título se prepararon usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando diclorhidrato de (*R*)-1-(imidazo [1,2-*a*] piridin-3-il)etanamina en lugar de clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina para proporcionar una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 35 % de EtOH (0,1 % de NH_3•H_2O), 65 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 160 como el primer diastereómero de elución (2 mg, 10 %) y el Ejemplo 161 como el segundo diastereómero elución (5 mg, 25 %). Ejemplo 160: MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{24}N_8O_3$, 496,5; m/z encontrada, 497,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 - 8,30 (m, 3H), 8,15 - 8,11 (m, 2H), 7,87 - 7,77 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,88 - 5,66 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 1,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). Ejemplo 161: MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{24}N_8O_3$, 496,5; m/z encontrada, 497,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,30 (m,

3H), 8,15 - 8,11 (m, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,85 - 5,70 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 1,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 162 y Ejemplo 163: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)propil) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)propil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona

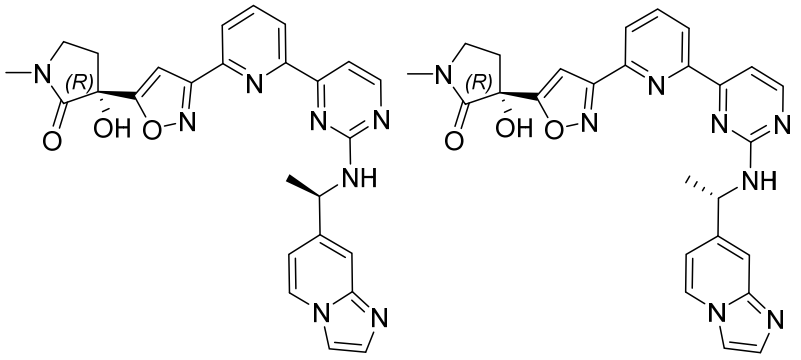


Los compuestos del título se prepararon usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando 2-metil-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)propan-1-amina en lugar de clorhidrato de 1-(1*H*-pirazol-3-il)etanamina para proporcionar una mezcla de diastereómero. Los diastereómeros se separaron por SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 30 % de EtOH (0,1 % de NH_3•H_2O), 70 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 162 como el primer diastereómero de elución (25 mg, 30 %) y el Ejemplo 163 como el segundo diastereómero elución (25 mg, 30 %). Ejemplo 162: MS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{28}N_8O_3$, 488,5; m/z

encontrada, 489,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 8,22 - 8,10 (m, 2H), 7,67 - 7,50 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,04 - 4,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 163: MS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{28}N_8O_3$, 488,5; m/z encontrada, 489,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 8,22 - 8,10 (m, 2H), 7,66 - 7,49 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,04 - 4,89 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

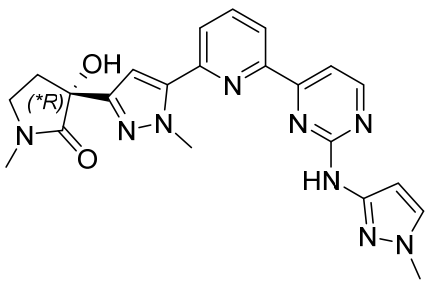
Ejemplo 164 y Ejemplo 165: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)etil)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1- (imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



Los compuestos del título se prepararon usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 147 usando 1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-7-il)etanamina en lugar de clorhidrato

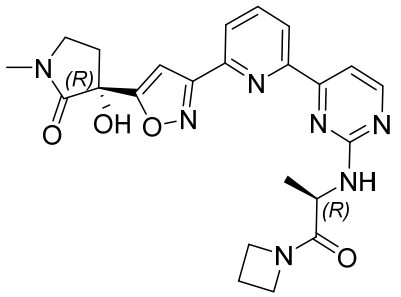
de 1-(*1H-pirazol-3-il*) etanamina para proporcionar una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 35 % de EtOH (0,1 % de 25 % de NH_3 acuoso), 65 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 164 como el primer diastereómero de elución (8,5 mg, 19 %) y el Ejemplo 165 como el segundo diastereómero elución (9 mg, 20 %). Ejemplo 164: MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{24}N_8O_3$, 496,5; m/z encontrada, 497,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 - 8,46 (m, 2H), 8,45 - 8,40 (m, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 2H), 8,06 - 7,97 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,27 (br s, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 1,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Ejemplo 165: MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{24}N_8O_3$, 496,5; m/z encontrada, 497,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 - 8,46 (m, 2H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 2H), 8,06 - 7,97 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,09 - 6,98 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,27 (br s, 1H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 166: (*R)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-metil-5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona



A una mezcla de 3-(5-(6-cloropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (500 mg, 1,63 mmol, Intermedio 65) y *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (760 mg, 1,64 mmol, Intermedio 24) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (240 mg, 0,328 mmol). La mezcla se esparció tres veces con N_2, después se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (8 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 25-55 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 y 10 mM de NH_4HCO_3)*)* para proporcionar una mezcla de los enantiómeros (*R*) y (*S*) de 3-hidroxi-1-metil-3-(1-metil-5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3- il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)pirrolidin-2-ona como un sólido blanco. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral (DAICEL CHIRALCEL OJ, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 65 % de EtOH (0,1 % de 25 % de NH_3 acuoso), 35 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 166 como el enantiómero de primera elución que se designó como el enantiómero (**R) (10 mg*, 20 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{23}N_9O_2$, 445,5; m/z encontrada, 446,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (br s, 1H), 8,64 - 8,56 (m, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 1H), 8,13 - 8,04 (m, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 5,61 (br s, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,41 - 3,34 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H).

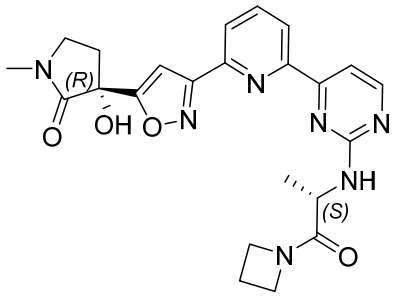
Ejemplo 167: (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(Azetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2 -ona (50 mg, 0,12 mmol, Intermedio 13), (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona (155 mg, 0,121 mmol) y DIEA (0,31 ml, 1,8 mmol) en DMA (1 ml) se roció con N_2 durante 5 min y después se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 4 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó secuencialmente por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 17-47 % de ACN/H_2O (con 0,05 % NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) y SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 65 % de EtOH (0,1 % de NH_3 acuoso), 35 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (6,3 mg, 11 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{25}N_7O_4$, 463,5; m/z encontrada, 464,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,47 (m, 1H), 8,45 - 8,39 (m, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,58 - 4,48

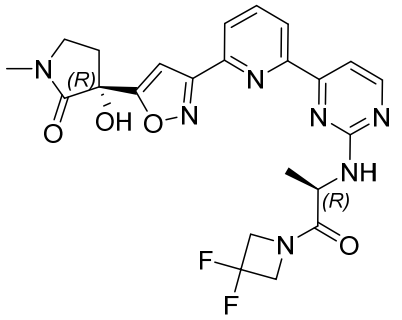
(m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 1H), 4,26 - 4,06 (m, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 2H), 3,55 - 3,38 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 2,20 (m, 3H), 1,40 - 1,32 (m, 3H).

Ejemplo 168: (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(Azetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



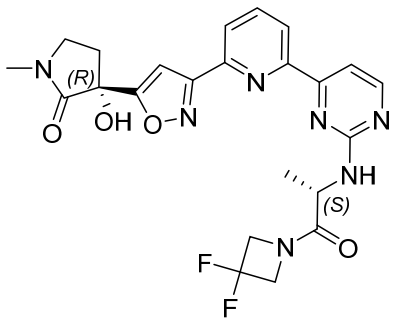
El compuesto del título (10 mg, 12 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*S*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona en lugar de (*R*) -2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{25}N_7O_4$, 463,5; m/z encontrada, 464,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,25 - 8,10 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,54 - 7,28 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,52 - 4,36 (m, 2H), 4,29 - 4,15 (m, 1H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 169: (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-ilo)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



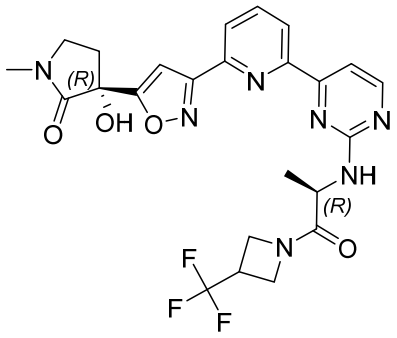
El compuesto del título (13 mg, 22 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*R*)-2-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propan-1-ona (Intermedio 58) en lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. MS (ESI): MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}F_2N_7O_4$, 499,5; m/z encontrada, 500,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 - 8,53 (m, 1H), 8,46 - 8,40 (m, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,90 - 4,26 (m, 5H), 4,90 - 4,26 (m, 1H), 4,90 - 4,26 (m, 1H), 3,59 - 3,42 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 1,47 - 1,41 (m, 3H).

Ejemplo 170: (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título (3 mg, 3 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando trifluoroacetato de (*S*)-2-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)propan-1-ona (Intermedio 59) en lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. MS (ESI): MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}F_2N_7O_4$, 499,5; m/z encontrada, 500,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,18 - 8,06 (m, 2H), 7,73 - 7,58 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,79 - 4,63 (m, 1H), 4,54 - 4,27 (m, 3H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

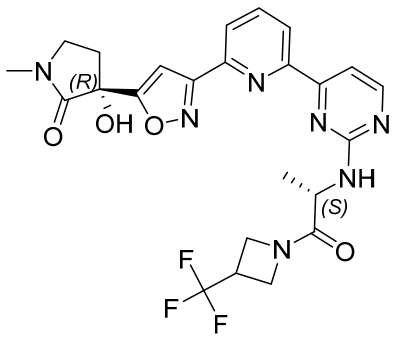
Ejemplo 171: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-oxo-1-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)propan-2 -il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



El compuesto del título (19 mg, 30 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*R*)-2-amino-1-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)propan-1-ona en lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{24}F_3N_7O_4$, 531,5; m/z encontrada, 532,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,16 - 8,07 (m, 2H), 7,68 - 7,62 (m, 1H), 7,22 -

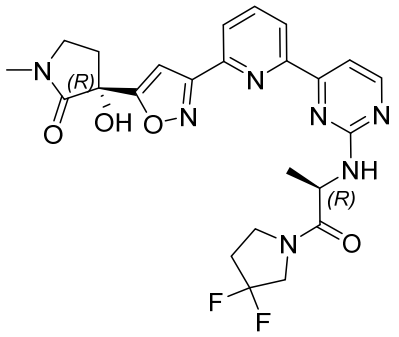
7,15 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,58 - 3,76 (m, 5H), 3,67 - 3,54 (m, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 3H).

Ejemplo 172: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-oxo-1-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)propan-2 -il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



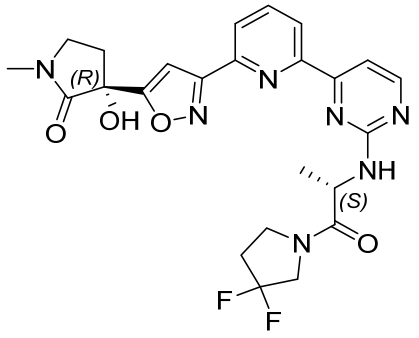
El compuesto del título (20 mg, 20 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando trifluoroacetato de (*S*)-2-amino-1-(3-(trifluorometil)azetidin-1-il)propan-1-ona (Intermedio 60) en lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{24}F_3N_7O_4$, 531,5; m/z encontrada, 532,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 - 8,47 (m, 1H), 8,45 - 8,38 (m, 1H), 8,26 - 8,03 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,71 - 4,01 (m, 4H), 3,92 - 3,79 (m, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H).

Ejemplo 173: (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



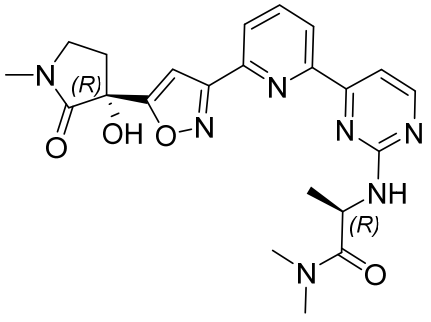
El compuesto del título (33 mg, 52 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*R*)-2-amino-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propan-1-ona en su lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{25}F_2N_7O_4$, 513,5; m/z encontrada, 514,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 1H), 8,09 (br s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,84 - 4,61 (m, 1H), 4,35 - 3,54 (m, 4H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,51 (br s, 2H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,42 - 1,35 (m, 3H).

Ejemplo 174: (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



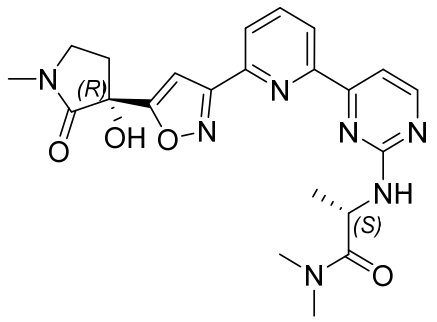
El compuesto del título (5,2 mg, 5 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*S*)-2-amino-1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)propan-1-ona en su lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{25}F_2N_7O_4$, 513,5; m/z encontrada, 514,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,46 - 8,23 (m, 1H), 8,19 - 7,99 (m, 2H), 7,72 - 7,49 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (br s, 1H), 4,76 - 4,52 (m, 1H), 4,40 - 3,62 (m, 3H), 3,60 - 3,41 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 1,40 - 1,32 (m, 3H).

Ejemplo 175: (*R*)-2-((4-(6-(5-((*R*)-3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-N,N-dimetilpropanamida



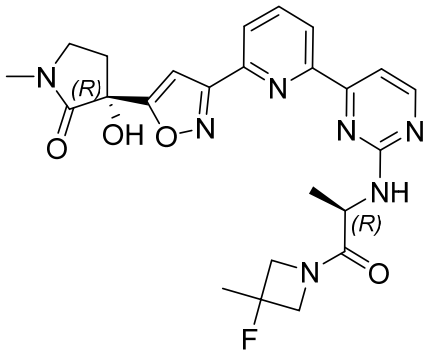
El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*R*)-2-amino-N,N-dimetilpropanamida en lugar de (*R*) -2-amino-1-(azetidin-1-il) propan-1-ona. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 22-52 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar un sólido blanco. El sólido obtenido se purificó adicionalmente secuencialmente por SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 45 % de EtOH (0,1 % de NH_3 acuoso), 55 % de CO_2) y HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 21-51 % ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,8 mg, 4,4 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O_4$, 451,5; m/z encontrada, 452,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,20 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,00 - 4,87 (m, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 3H), 2,91 - 2,80 (m, 6H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 1,34 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 176: (*S*)-2-((4-(6-(5-((*R*)-3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-N,N-dimetilpropanamida



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*S*)-2-amino-N,N-dimetilpropanamida en lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 20-50 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (51 mg, 59 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{25}N_7O_4$, 451,5; m/z encontrada, 452,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,24 - 8,10 (m, 2H), 7,70 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,22 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,12 - 4,81 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 3,25 - 3,07 (m, 3H), 2,89 - 2,83 (m, 6H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,38 - 1,30 (m, 3H).

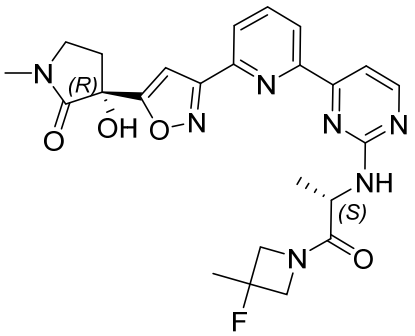
Ejemplo 177: (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*R*)-2-amino-1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)propan-1-ona (Intermedio 61) en lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. La mezcla de

reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 25-55 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 8 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{26}FN_7O_4$, 495,5; m/z encontrada, 496,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 - 8,50 (m, 1H), 8,47 - 8,39 (m, 1H), 8,23 - 8,03 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,61 - 4,40 (m, 2H), 4,39 - 4,20 (m, 1H), 4,05 - 3,87 (m, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 3H), 1,41 - 1,30 (m, 3H).

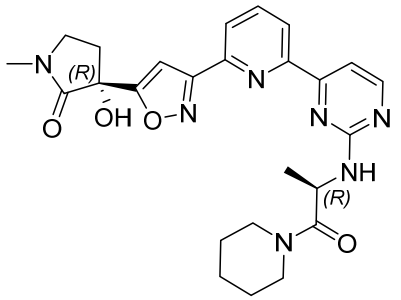
Ejemplo 178: (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*S*)-2-amino-1-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)propan-1-ona (Intermedio 62) en lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 23-53 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y

10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar un sólido amarillo. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AS, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 40 % de EtOH (0,1 % de NH_3 acuoso), 60 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título (4,5 mg, 5 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{26}FN_7O_4$, 495,5; m/z encontrada, 496,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,48 - 8,37 (m, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,64 - 4,39 (m, 2H), 4,38 - 4,23 (m, 1H), 4,07 - 3,85 (m, 2H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 3H), 1,43 - 1,31 (m, 3H).

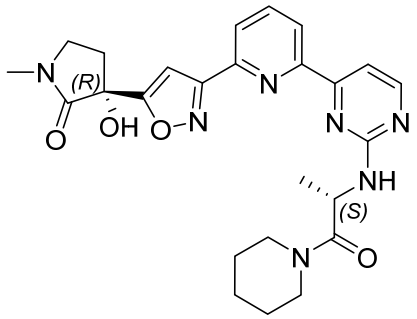
Ejemplo 179: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*R*)-2-amino-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona en lugar de (*R*)-2-amino-1- (azetidin-1-il)propan-1-ona. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 28-58 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar un sólido blanco. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante SFC (DAICEL

CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 50 % de EtOH (0,1 % de NH_3 acuoso), 50 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg, 22 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{29}N_7O_4$, 491,5; m/z encontrada, 492,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,48 - 8,42 (m, 1H), 8,20 - 8,11 (m, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,44 - 7,20 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,03 - 4,88 (m, 1H), 3,69 - 3,38 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 1,65 - 1,49 (m, 4H), 1,47 - 1,39 (m, 2H), 1,34 (br d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

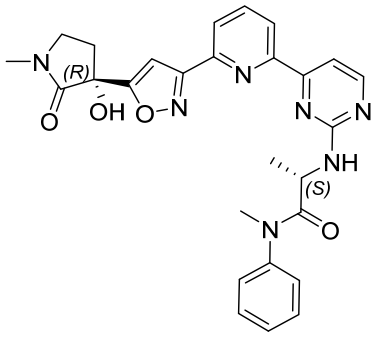
Ejemplo 180: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-oxo-1-(piperidin-1-il)propan-2-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*S*)-2-amino-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona en lugar de (*R*)-2-amino-1- (azetidin-1-il)propan-1-ona. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Boston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 35-65 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar un sólido blanco. El sólido obtenido se purificó adicionalmente mediante SFC (DAICEL CHIRALPAK AS, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 50 % de EtOH

(0,1 % de NH_3 acuoso), 50 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título (6,4 mg, 6,7 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{29}N_7O_4$, 491,5; m/z encontrada, 492,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 - 8,40 (m, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,24 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,15 - 4,83 (m, 1H), 3,66 - 3,40 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 4H), 1,47 - 1,38 (m, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 3H).

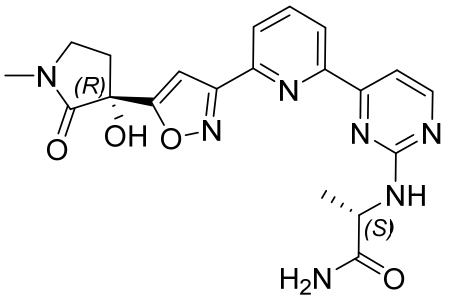
Ejemplo 181: (*S*)-2-((4-(6-(5-((*R*)-3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidina -2-il)amino)-*N*-metil-*N*-fenilpropanamida



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando trifluoroacetato de (*S*)-2-amino-*N*-metil-*N*-fenilpropanamida (Intermedio 63) en lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Boston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 40-70 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (19 mg, 19 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{27}H_{27}N_7O_4$, 513,6; m/z

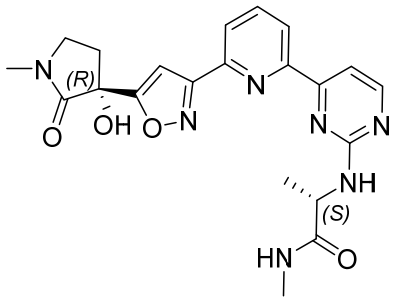
encontrada, 514,3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 - 8,02 (m, 4H), 7,77 - 7,21 (m, 7H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,97 - 4,34 (m, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 1,29 - 1,14 (m, 3H).

Ejemplo 182: (*S*)-2-((4-(6-(5-((*R*)-3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidina -2-il)amino)propanamida



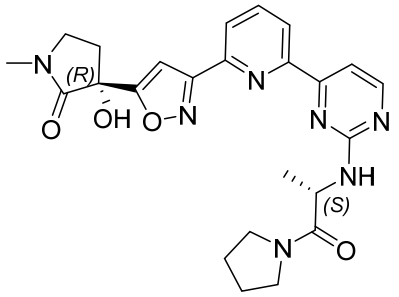
El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando clorhidrato de (*S*)-2-aminopropanamida en lugar de (*R*) -2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Boston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 15-45 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 40 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{21}N_7O_4$, 423,4; m/z encontrada, 424,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,51 (m, 1H), 8,50 - 8,44 (m, 1H), 8,18 - 8,10 (m, 2H), 7,68 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,21 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 183: (*S*)-2-((4-(6-(5-((*R*)-3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-*N*-metilpropanamida



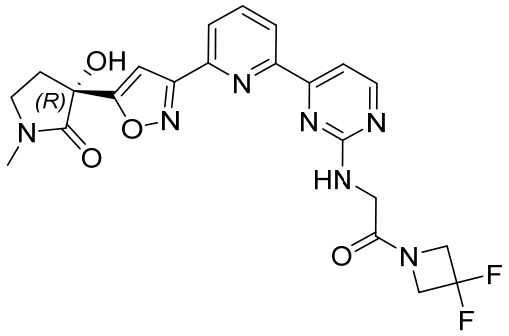
El compuesto del título (55 mg, 50 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando clorhidrato de (*S*)-2-amino-*N*-metilpropanamida en lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin- 1-il)propan-1-ona MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{23}N_7O_4$, 437,5; m/z encontrada, 438,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,48 - 8,42 (m, 1H), 8,21 - 8,07 (m, 2H), 8,01 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,25 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,57 - 3,37 (m, 2H), 2,93 - 2,80 (m, 3H), 2,65 - 2,61 (m, 1H), 2,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 184: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)amino) pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



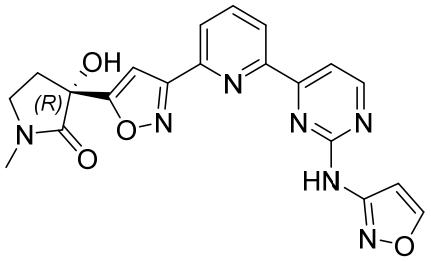
El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando (*S*)-2-amino-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona en lugar de (*R*)-2-amino-1- (azetidin-1-il)propan-1-ona. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 20-50 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (56 mg, 47 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{27}N_7O_4$, 477,5; m/z encontrada, 478,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 – 8,24 (m, 1H), 8,20 – 8,11 (m, 2H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,52 – 7,25 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,75 – 4,60 (m, 1H), 3,84 – 3,70 (m, 1H), 3,59 – 3,39 (m, 3H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,03 – 1,74 (m, 4H), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 185: (*R*)-3-(3-(6-(2-((2-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-2-oxoetil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



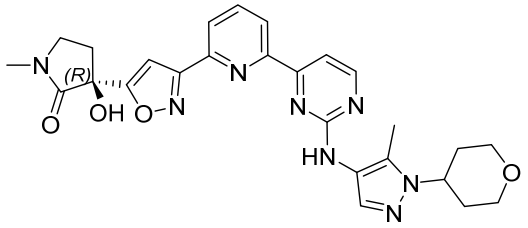
El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 167 usando clorhidrato de 2-amino-1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)etan-1-ona (Intermedio 64) en lugar de (*R*)-2-amino-1-(azetidin-1-il)propan-1-ona. La mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 25 x 150 mm; 33-63 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 19 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{21}F_2N_7O_4$, 485,5; m/z encontrada, 486,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,57 - 4,28 (m, 4H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 2,62 - 2,41 (m, 1H).

Ejemplo 186: (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(isoxazol-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2 -ona



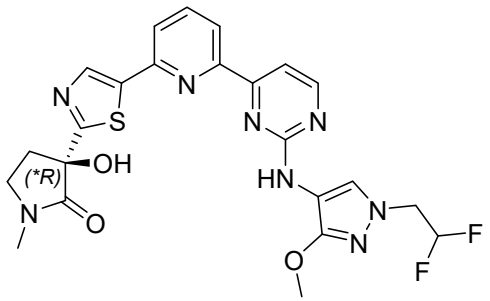
Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2 -ona (200 mg, 0,481 mmol, Intermedio 13), isoxazol-3-amina (290 mg, 2,41 mmol) y TsOH (100 mg, 0,581 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se rociaron con N_2 durante 5 min, después se calentó a 115 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó secuencialmente por cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) y después HPLC de fase inversa (columna Boston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 25-55 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (8 mg, 5 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{17}N_7O_4$, 419,4; m/z encontrada, 420,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 - 8,69 (m, 2H), 8,48 - 8,44 (m, 1H), 8,22 - 8,11 (m, 2H), 7,96 - 7,92 (m, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 2H), 6,50 (br s, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,36 - 2,32 (m, 1H).

Ejemplo 187: (*S*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((5-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



El compuesto del título (52 mg, 41 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 186 usando 5-metil-1-(tetrahidro-2 H-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina en lugar de isoxazol-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{28}N_8O_4$, 516,6; m/z encontrada, 517,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (br s, 1H), 8,63 - 8,49 (m, 1H), 8,44 - 8,31 (m, 1H), 8,22 - 8,09 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 2H), 3,54 - 3,43 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 2H).

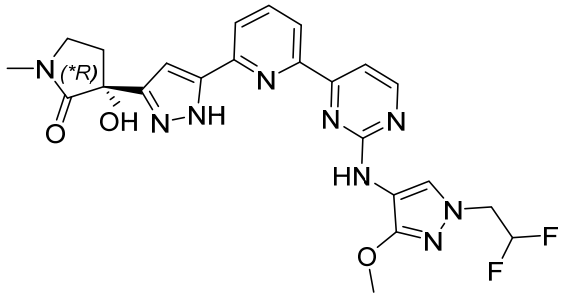
Ejemplo 188: (*R)-3-(5-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin- 2-il)tiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 166 usando 3-(5-(6-cloropiridin-2-il)tiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona

(Intermedio 27) en lugar de 3-(5-(6-cloropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona y *N*-(1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 66) en lugar de *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Boston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 35-65 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar una mezcla de los enantiómeros (*R*) y (*S*) de 3-(5-(6-(2-((1- (2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)tiazol-2-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Los enantiómeros (*R*) y (*S*) se separaron por SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK AS, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 50 % de EtOH (0,1 % de NH_3 acuoso), 50 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 188 como el segundo isómero de elución (32 mg, 36 %) que se designó como el enantiómero (*R). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{22}F_2N_8O_3S$, 528,5; m/z encontrada, 529,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (br s, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 7,93 (br s, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,46 - 6,18 (m, 1H), 4,56 - 4,40 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H).

Ejemplo 189: (*R)-3-(5-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin- 2-il)-1*H*-pirazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Etapa A. 3-(3-(6-cloropiridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A una mezcla de 3-(3-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (1,0 g, 2,6 mmol, Intermedio 29), 2-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (675 mg, 2,82 mmol) y K2CO3 (1,06 g, 7,69 mmol) en 1,4-dioxano:agua (15 ml, 4:1) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (187 mg, 0,256 mmol) y la mezcla se purgó con N_2 durante 5 min, después se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 10 µm, 40 x 150 mm; 50-80 % ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (300 mg, 25 %). MS (ESI^+): m/z = 423,2.

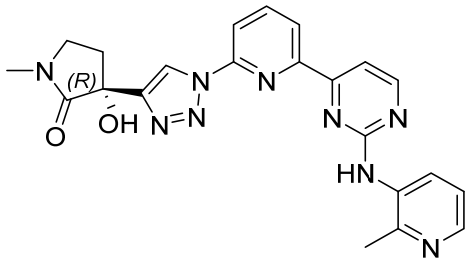
Etapa B. 3-(3-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)- 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A una mezcla de 3-(3-(6-cloropiridin-2-il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin- 2-ona (250 mg, 0,591 mmol) y *N*-(1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (322 mg, 0,591 mmol, Intermedio 66) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (43 mg, 0,059 mmol) y la

mezcla resultante se roció con N_2 durante 5 min y después se sometió a irradiación con microondas a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-100 % EtOAc / éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (280 mg, 70 %). MS (ESI^+): m/z = 642,3.

Etapa C. (*_S_)-3-(5-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-3-metoxi-1_H_-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin- 2-il)-1_H_-pirazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una solución de 3-(3-(6-(2-((1-(2,2-difluoroetil)-3-metoxi-1_H_-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2- il)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1_H_-pirazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (260 mg, 0,405 mmol) en TFA (1,0 ml, 13 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de ese tiempo, la mezcla se purificó directamente mediante HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 28-58 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar una mezcla de enantiómeros de 3-(5-(6-(2-((1-(2,2-difluoroetil)- 3-metoxi-1_H_-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1_H_-pirazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Los enantiómeros (_R_) y (_S_) se separaron por SFC quiral (DAICEL CHIRALCEL OJ, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 75 % de EtOH (0,1 % de NH_3 acuoso), 25 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 189 que se designó como el enantiómero (*_R_) como el segundo isómero de elución (22 mg, 54 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{23}F_2N_9O_3$, 511,5; m/z encontrada, 512,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,56 - 12,96 (m, 1H), 8,76 - 8,49 (m, 2H), 8,36 - 8,15 (m, 1H), 8,11 - 7,68 (m, 4H),

7,10 - 6,81 (m, 1H), 6,50 - 6,15 (m, 1H), 5,96 (br s, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 2,87 - 2,70 (m, 4H), 2,32 - 2,09 (m, 1H).

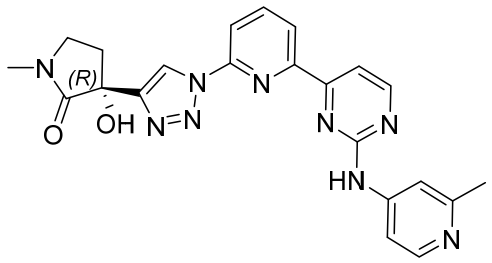
Ejemplo 190: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((2-metilpiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*- 1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona



Un matraz que contiene *N*-(2-metilpiridin-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (499 mg, 1,05 mmol, Intermedio 46), (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin- 2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (356 mg, 1,05 mmol, Intermedio 51) y TEA (335 µl, 2,40 mmol) en xilenos (5 ml) se evacuó y se rellenó con Ar tres veces, después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (135 mg, 0,117 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 16 h. La reacción se enfrió gradualmente hasta temperatura ambiente, se añadió KF acuoso saturado (15 ml) durante 2 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con $CHCl_3$ / IPA (3/1, 60 ml). El filtrado combinado se lavó con agua (3 x 15 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 23-53 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar, después de la liofilización, el

compuesto del título como un sólido amarillo (284 mg, 60 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{21}N_9O_2$, 443,5; m/z encontrada, 444,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 4H), 7,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 4,4, 8,0 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,81 - 2,74(m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,34 - 2,24 (m, 1H).

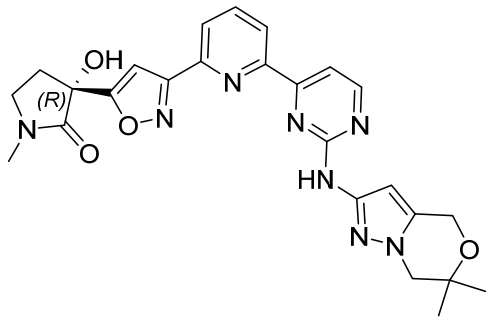
Ejemplo 191: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*- 1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (120 mg, 0,355 mmol, Intermedio 51), *N*-(2-metilpiridin-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (180 mg, 0,379 mmol, Intermedio 47), $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0,038 mmol) y TEA (100 µL, 0,717 mmol) en xilenos (5 ml) se roció con N_2 durante 5 min y después la mezcla se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se recogió la torta de filtro. Los sólidos se purificaron por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 6-36 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de ácido fórmico)) para proporcionar, después de la liofilización, el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg,

6 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{21}N_9O_2$, 443,5; m/z encontrada, 444,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,41 - 8,27 (m, 3H), 8,16 (s, 0,33H), 8,01 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 3,53 - 3,49 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,81 - 2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 - 2,25 (m, 1H).

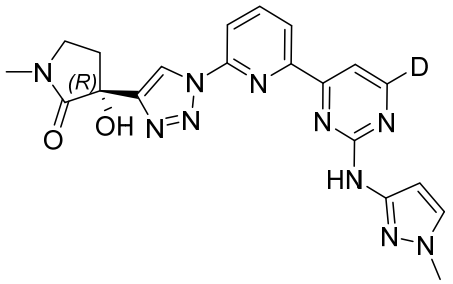
Ejemplo 192: (*R*)-3-(3-(6-(2-((6,6-dimetil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 126 usando 6,6-dimetil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-amina en lugar de 1-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-3-amina. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AS, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 60 % de EtOH (0,1 % de NH_3 acuoso), 40 % CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7 mg, 70 %). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{26}N_8O_4$, 502,5; m/z encontrada, 503,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,67 - 8,63 (m, 1H), 8,52 - 8,45 (m, 1H), 8,25 - 8,12 (m, 2H), 7,86 - 7,81

(m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,87 - 4,81 (m, 2H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo 193: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona



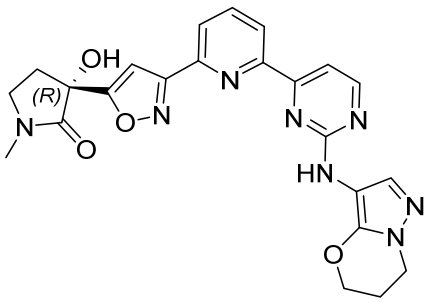
Etapa A. (*R*)-3-(1-(6-(2-cloropirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. A una mezcla de (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (28,40 g, 83,98 mmol, Intermedio 51) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,94 g, 1,68 mmol) se le añadió THF (284 ml) y la solución resultante se calentó a 60 °C. Después, se añadió cloruro de (2-cloropirimidin-4-il-6-*d*)zinc(II) (280,8 ml, 0,75 M, Intermedio 50) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso (200 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH / DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (19,4 g, 55 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,59 (s,

1H), 8,46 (dd, *J* = 6,40, 1,20 Hz, 1H), 8,21 - 8,38 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,49 (br t, *J* = 6,40 Hz, 2H), 2,70 - 2,87 (m, 4H), 2,27 – 2,32 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 373,0.

Etapa B. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona. A una solución de (*R*)-3-(1-(6-(2-cloropirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (21,5 g, 57,7 mmol) en THF (420 ml), se añadió 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (11,2 g, 115 mmol) y la solución resultante se enfrió a -40 °C. Después, se añadió LiHMDS (231 ml, 231 mmol, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a -40 °C durante 3 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se vertió en agua 0 °C (1 l) y el pH de la mezcla se ajustó a pH ~10 mediante la adición de HCl acuoso 2 M. La mezcla se concentró a 1 L y después se filtró el precipitado que se formó. El filtrado se extrajo con DCM/ MeOH (10/1, 3 x 500 ml). Las capas orgánicas y la torta del filtro se combinaron y se concentraron para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH / DCM) para proporcionar un sólido amarillo. Al sólido se añadió DMF (190 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C para proporcionar una solución. Después, MeOH (48 ml) y THF (48 ml) se añadieron secuencialmente y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 h. La suspensión se vertió en agua (600 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después, la suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH 0 °C (3 x 100 ml). El filtrado se concentró para proporcionar un sólido amarillo que se trituró con MeOH (100 ml) a 25 °C durante 16 h. El sólido amarillo se disolvió en DCM (280 ml), después se añadió MeOH (100 ml) y la solución se concentró hasta 150 ml. Se añadió MeOH adicional (300 ml) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido amarillo que se disolvió en MeOH (100 ml) y se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en MeOH (100 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h y después se concentró para proporcionar un sólido amarillo que se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 48 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{19}DN_{10}O_2$, 433,4; m/z encontrada, 434,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,54 - 8,50 (m, 1H), 8,44 - 8,37 (m, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,88 - 2,79 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H).

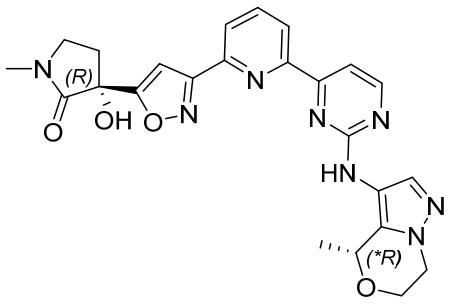
Ejemplo 194: (*R*)-3-(3-(6-(2-((6,7-Dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (200 mg, 0,538 mmol, Intermedio 31), 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina (100 mg, 0,719 mmol) y Cs_2CO_3 (530 mg, 1,63 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se purgó con N_2 tres veces y después se añadió Josiphos-Pd-G3

(100 mg, 0,108 mmol). La mezcla resultante se purgó con N_2 tres veces, después se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Boston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 30-60 % de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (37 mg, 14 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{22}N_8O_4$, 474,5; m/z encontrada, 475,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 - 8,47 (m, 2H), 8,36 (br s, 1H), 8,22 - 8,07 (m, 2H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,40 (br s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 2H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 2H).

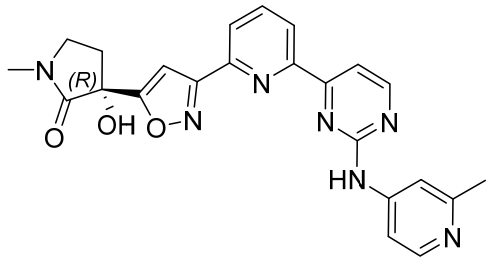
Ejemplo 195: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R)-4-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*] [1,4]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 194 usando (*R)-4-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-amina (Intermedio 70) en lugar de 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina y

Xantphos-Pd-G3 en lugar de Josiphos-Pd-G3. El residuo se purificó secuencialmente mediante cromatografía de gel de sílice (0-10 % de EtOH / EtOAc) y después SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 35 % de EtOH (0,1 % de NH_3 acuoso), 65 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (30 mg, 23 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{24}N_8O_4$, 488,5; m/z encontrada, 489,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (br s, 1H), 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,22 - 8,11 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,77 (br s, 1H), 4,96 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

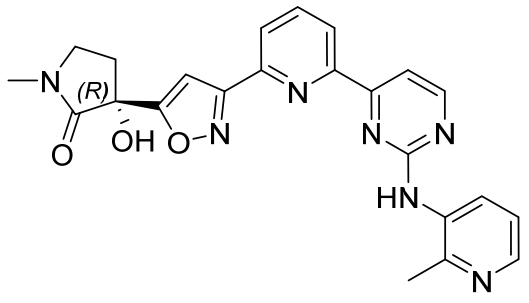
Ejemplo 196: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 194 usando 2-metilpiridin-4-amina en lugar de 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3- amina y Xantphos-Pd-G3 en lugar de Josiphos-Pd-G3. La mezcla de reacción se concentró, se purificó directamente por cromatografía de gel de sílice (0-100 %

de EtOAc/éter de petróleo) y después se trituró con MeOH (8 ml), filtrando la suspensión, lavando la torta de filtro con MeOH (15 ml) y después secando el sólido bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (52 mg, 22 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{21}N_7O_3$, 443,5; m/z encontrada, 444,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,83 - 8,79 (m, 1H), 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,32 - 8,18 (m, 3H), 8,03 - 8,00 (m, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 1H).

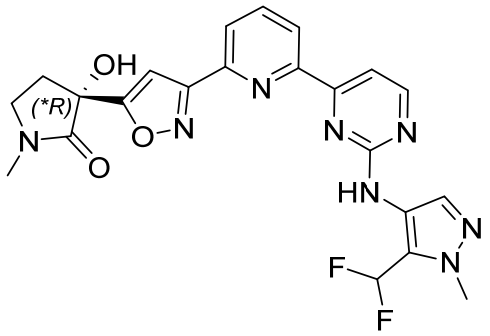
Ejemplo 197: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((2-metilpiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 194 usando 2-metilpiridin-3-amina en lugar de 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3- amina y Xantphos-Pd-G3 en lugar de Josiphos-Pd-G3. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex C18, 3 µm, 40 x 80 mm; 37-67 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 25 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{21}N_7O_3$, 443,5; m/z encontrada, 444,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19

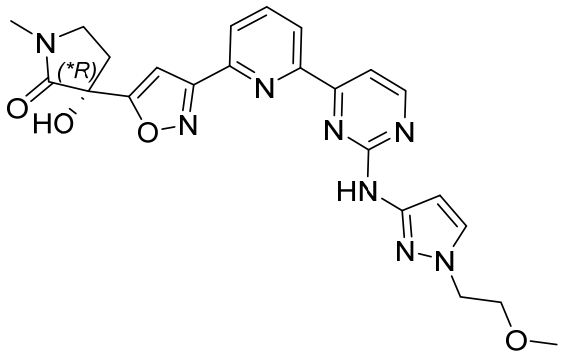
(s, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 1H), 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,49 (br. s, 3H), 2,34 - 2,26 (m, 1H).

Ejemplo 198: (*R)-3-(3-(6-(2-((5-(Difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título (23 mg, 13 %) se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 194 usando clorhidrato de 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina en lugar de 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina. MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{20}F_2N_8O_3$, 482,4; m/z encontrada, 483,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 8,68 - 8,62 (m, 1H), 8,43 - 8,38 (m, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 1H), 7,51 - 7,21 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H).

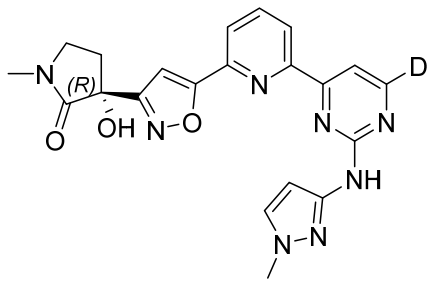
Ejemplo 199: (*R)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2- il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 194 usando 1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-amina en lugar de 6,7-dihidro-5 H-pirazolo[5,1-*b*] [1,3]oxazin-3-amina y Xantphos-Pd-G3 en lugar de Josiphos-Pd-G3. El residuo se disolvió en DMF (5 ml), se añadió Biotage® MP-TMT (2,2 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó secuencialmente mediante HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 20-50 % de ACN/H_2O (con 0,2 % de ácido fórmico)) y después la trituración con MeCN (3 ml). Se formó un precipitado amarillo claro, que se recogió por filtración y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (63 mg, 24 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{24}N_8O_4$, 476,5; m/z encontrada, 477,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,48 - 8,44 (m, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,2 Hz,

2H), 3,68 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H).

Ejemplo 200: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona



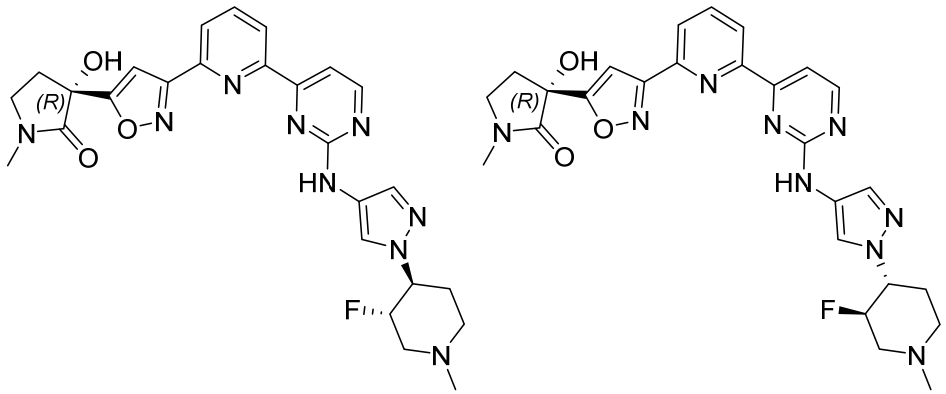
Etapa A. (*R*)-3-(5-(6-(2-cloropirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)isoxazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. Una mezcla de (*R*)-3-(5-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (21,0 g, 62,1 mmol, Intermedio 52) y $Pd(PPh_3)_4$ (458 mg, 1,24 mmol) en THF (210 ml) se calentó a 60 °C. Después, se añadió cloruro de (2-cloropirimidin-4-il-6-d)zinc(II) (217 ml, 0,715 M en THF, intermedio 50) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de ese tiempo, la reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado a 0 °C (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con MeOH (100 ml) a 25 °C durante 12 h, después se filtró y los sólidos se disolvieron en DCM (1 l). La solución se agitó a 25 °C durante 12 h, después se filtró y el filtrado se concentró hasta 300 ml. Después, se añadió éter de petróleo (300 ml) y la mezcla se agitó durante 15

min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (20,1 g, 83 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,09 - 8,30 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,39 - 3,49 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,64 - 2,73 (m, 1H), 2,21 - 2,34 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 373,0.

Etapa B. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona. A una solución de (*R*)-3-(5-(6-(2-cloropirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)isoxazol-3-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (20,1 g, 53,9 mmol) en THF (400 ml) se le añadió 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (10,5 g, 108 mmol) y la mezcla resultante se enfrió a -40 °C. Después, se añadió LiHMDS (215,7 ml, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a -40 °C durante 3 h. Después de ese tiempo, la reacción se vertió en agua a 0 °C (1 l) y el pH de la solución se ajustó a pH 10 mediante la adición de HCl acuoso 2 M. La mezcla se concentró hasta 1 l y precipitó un sólido. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas y la torta de filtro se concentraron para proporcionar un sólido amarillo que se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar un sólido amarillo. Al sólido se añadió DMF (190 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C. Después, MeOH (48 ml) y THF (48 ml) se añadieron secuencialmente y la mezcla resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 h. Después de ese tiempo, se añadió agua (600 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con MeOH 0 °C (3 x 100 ml). El filtrado se concentró para dar un sólido amarillo que se trituró con MeOH (100 ml) a 25 °C durante 16 h. El sólido se disolvió después en DCM (280 ml), se añadió MeOH (100 ml) y la mezcla se concentró a 150 ml. Después, se añadió MeOH (300 ml) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se disolvió en MeOH (100 ml) y la solución se calentó a 60 °C durante 1 h, después se concentró. Al residuo sólido se añadió MeOH (100 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h, después se concentró. El sólido obtenido se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 48 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (12,0 g, 51 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{19}DN_8O_3$, 433,4; m/z encontrada, 434,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,90 - 2,83 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 1H).

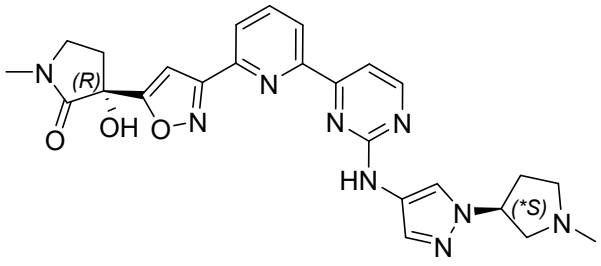
Ejemplo 201 y Ejemplo 202: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-((3*S*,4*S*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidina -4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona y (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-((3*R*,4*R*)-3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de 1-(3-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-amina (940 mg, 4,74 mmol, Intermedio 72), (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3 -(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (400 mg, 0,963 mmol, Intermedio 13) y TsOH (830 mg, 4,82 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 110 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 20-50 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar una mezcla de diastereómeros como un sólido amarillo. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral (DAICEL CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 55 % de IPA (0,1 % de 25 % de NH_3 acuoso), 45 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 201 como el primer diastereómero de elución (80 mg, 16 %). El segundo diastereómero de elución se purificó adicionalmente mediante SFC (DAICEL CHIRALCEL OD, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 50 % de MeOH (0,1 % de 25 % de NH_3 acuoso), 50 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 202 como el segundo diastereómero de elución (85 mg, 81 %). Ejemplo 201: MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{28}FN_9O_3$, 533,6; m/z encontrada, 534,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,53 - 8,46 (m, 1H), 8,25 - 8,14 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,81 - 7,67 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,99 - 4,76 (m, 1H), 4,44 - 4,26 (m, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 2,87 - 2,82 (m, 4H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,33 - 2,26 (m, 4H), 2,15 - 1,97 (m, 4H). Ejemplo 202: MS (ESI): Masa calculada para $C_{26}H_{28}FN_9O_3$, 533,6; m/z encontrada, 534,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

9,68 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,54 - 8,44 (m, 1H), 8,25 - 8,14 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,01 - 4,77 (m, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 4H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 4H), 2,21 - 2,06 (m, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H).

Ejemplo 203: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-((*S)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



Etapa A. 3-(4-((4-(6-(5-((*R*)-3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 3-(4-amino-1*H*-pirazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,22 g, 4,84 mmol), (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3 -(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (200 mg, 0,481 mmol, Intermedio 13) y TsOH (420 mg, 2,44 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se calentó a 110 °C durante 12 h. Después, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 10 µm, 40 x 150 mm; 30-60 % de ACN / H_2O

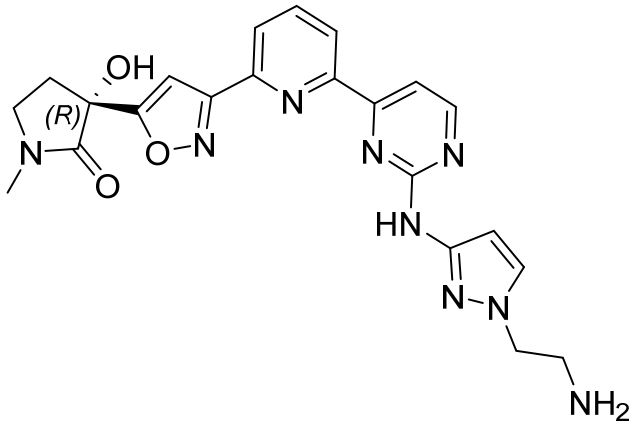
(con 0,05 % de NH_3 acuoso y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (300 mg, 23,3 %). MS (ESI^+): m/z = 588,2.

Etapa B. Trifluoroacetato de (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. A una solución de 3-(4-((4-(6-(5-((*R*)-3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-yl)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,204 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C se añadió TFA (2 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró para proporcionar un aceite marrón (150 mg) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI^+): m/z = 488,2.

Etapa C. (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-((**S*)-1-metilpirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. A una solución de trifluoroacetato de (3*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (100 mg, 0,167 mmol) y formaldehído (150 mg, 1,65 mmol, 33 % en agua) en MeOH (1 ml) se añadió NaOAc (40 mg, 0,488 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se añadió $NaBH_3CN$ (4,00 mg, 0,064 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 30-60 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral (DAICEL CHIRALPAK AD, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 60 % de IPA (0,1 % de 25 % de NH_3 acuoso),

40 % de CO_2) para proporcionar el Ejemplo 203 como el segundo diastereómero de elución (6 mg, 14 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{25}H_{27}N_9O_3$, 501,5; m/z encontrada, 502,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,67 - 8,61 (m, 1H), 8,52 - 8,45 (m, 1H), 8,28 - 8,09 (m, 3H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,90 - 6,70 (m, 1H), 4,96 - 4,84 (m, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 1H).

Ejemplo 204: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2-Aminoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



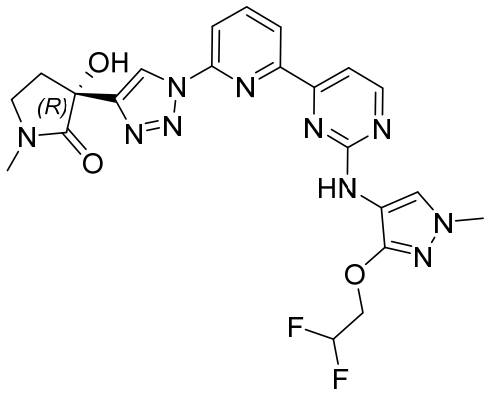
Etapa A. (*R*)-(2-(3-((4-(6-(5-(3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo. A una mezcla de (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (20 mg, 0,054 mmol, Intermedio 31), (2-(3-amino-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (16 mg, 0,071 mmol, Intermedio 71) y Cs_2CO_3 (39 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadieron Xantphos (4 mg, 0,007 mmol) y $Pd(OAc)_2$

(1,5 mg, 0,007 mmol). La mezcla resultante se roció con Ar durante 5 min y después se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 33-63 % (v/v) de ACN / H_2O (con 0,05 % de NH_3 acuoso y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (40 mg, 79 %). MS (ESI^+): m/z = 562,2.

Etapa B. (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2-Aminoetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona.

A una solución de (*R*)-(2-(3-((4-(6-(5-(3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)etil)carbamato de *terc*-butilo (30 mg, 0,018 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se añadió TFA (1,0 ml, 13 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 23-53 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (6 mg, 24 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{23}N_9O_3$, 461,5; m/z encontrada, 462,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,49 - 8,45 (m, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,87 - 6,71 (m, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,53 - 3,39 (m, 4H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H).

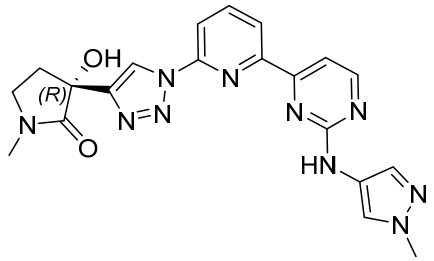
Ejemplo 205: (*R*)-3-(1-(6-(2-((3-(2,2-Difluoroetoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Un matraz que contiene (*R*)-3-(1-(6-(2-cloropirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona (100 mg, 0,269 mmol, Intermedio 32), 3-(2,2-difluoroetoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina (80,0 mg, 0,348 mmol), t-BuBrettphos -Pd-G3 (23 mg, 0,027 mmol) y t-BuBrettphos (13 mg, 0,027 mmol) se evacuaron y se rellenaron con N_2 tres veces. Después, se añadieron secuencialmente THF anhidro (5 ml) y LiHMDS (0,8 ml, 0,8 mmol, 1 M en THF) bajo un flujo de N_2. El matraz se evacuó y se rellenó con N_2 tres veces, después la mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 25 x 150 mm; 35-65 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar, después de la liofilización, el compuesto del título como un sólido amarillo (35 mg, 25 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}F_2N_{10}O_3$, 512,5; m/z encontrada, 513,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,46 - 8,15 (m, 3H), 7,92 - 7,67 (m, 2H), 6,54 - 6,17 (m, 2H), 4,40 (dt, *J* = 3,2, 14,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,49 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,91 - 2,71 (m, 4H), 2,37 - 2,21 (m, 1H).

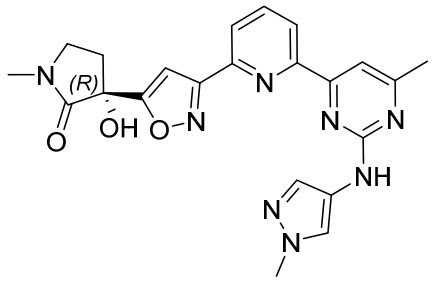
Ejemplo 206: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona



Un matraz que contiene (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (200 mg, 0,591 mmol, Intermedio 51), *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (280 mg, 0,603 mmol, Intermedio 76), $Pd(PPh_3)_4$ (70 mg, 0,051 mmol) y TEA (165 µl, 0,061 mmol) en xilenos (5 ml) se evacuó y relleno con N_2 tres veces. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 16 horas, después se enfrío hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con MTBE (10 ml) y ACN (10 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (210 mg, 81 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{20}H_{20}N_{10}O_2$, 432,4; m/z encontrada, 433,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,54 - 8,43 (m, 1H), 8,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,30 - 8,22

(m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,89 - 2,74 (m, 4H), 2,35 - 2,20 (m, 1H).

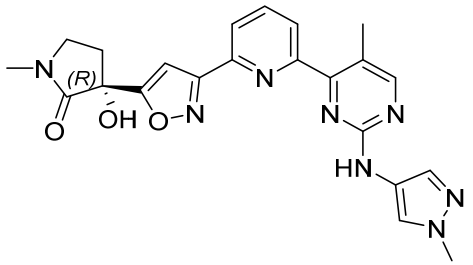
Ejemplo 207: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(6-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridina -2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



A una solución de (*R*)-3-(3-(6-cloropiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (200 mg, 0,681 mmol, Intermedio 56) en tolueno (10 ml) se añadió 4-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (390 mg, 0,815 mmol, Intermedio 57), TEA (0,2 ml, 1,44 mmol) y Pd(PPh3)4 (80 mg, 0,069 mmol). La mezcla resultante se purgó con Ar tres veces y después se calentó a 120 °C durante 10 horas. Después de ese tiempo, se añadió KF acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó secuencialmente por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 30-60 % de ACN/H_2O con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3) y después SFC (DAICEL CHIRALPAK AS, 10 µm, 30 x 250 mm,

elución isocrática: 60 % de EtOH (0,1 % de NH_3 acuoso), 40 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (71 mg, 22 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_3$, 446,5; m/z encontrada, 447,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 8,55 - 8,42 (m, 1H), 8,24 - 8,12 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,81 (br s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 3,39 - 3,36 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H).

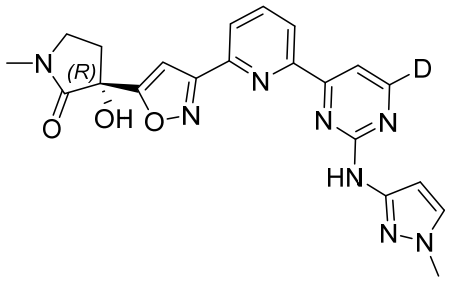
Ejemplo 208: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(5-metil-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridina -2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



A una solución de (*R*)-3-(3-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (210 mg, 0,621 mmol, Intermedio 13 Etapa A) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió 5-metil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(trimetilestannil)pirimidin-2-amina (230 mg, 0,653 mmol, Intermedio 55) y $Pd(P(Cy)_3)_2Cl_2$ (900 mg, 1,22 mol) y la mezcla resultante se purgó con Ar diez veces y después se calentó a 105 °C durante 40 horas. Después de ese tiempo, se añadió KF acuoso saturado (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó secuencialmente mediante HPLC de fase inversa (columnaBoston Prime C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 30-60 % de ACN/H_2O con 0,05 % de NH_3 y 10 mM de NH_4HCO_3) y después SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ, 10 µm, 30 x 250 mm, elución isocrática: 40 % de EtOH (0,1 % de NH_3 en H_2O), 60 % de CO_2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (20 mg, 7 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{22}N_8O_3$, 446,5; m/z encontrada, 447,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 - 8,09 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33 - 2,23 (m, 1H).

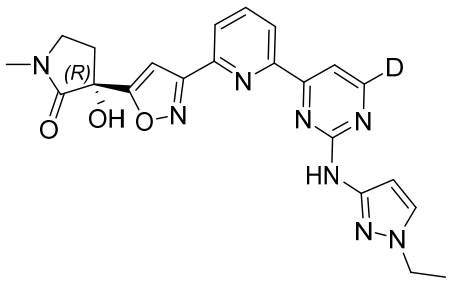
Ejemplo 209: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il-6-d)piridina -2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona



A una solución de (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (21,5 g, 57,6 mmol, Intermedio 53) en THF (215 ml) se añadió 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (7,69 g, 69,2 mmol) y la solución resultante se enfrió a 0 – 10 °C. Después, se añadió LiHMDS (230 ml, 230 mmol, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a 0 — 10 °C durante 2 h. Después de ese tiempo, el pH de la mezcla se ajustó a ~pH 1-2

mediante la adición de HCl acuoso 2 M y después se extrajo con EtOAc (2 x 600 ml). Después se ajustó el pH de la capa acuosa a pH 9-10 mediante la adición de carbonato de sodio acuoso saturado y después se extrajo con EtOAc (5 x 800 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (1-10 % de MeOH / DCM). El material aislado se disolvió en DMF (250 ml), ACN (75 ml) y MeOH (25 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Después se vertió la mezcla en agua (1 l) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se recogieron por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido amarillo. Los sólidos se combinaron, se disolvieron en DCM (300 ml) y MeOH (100 ml) y después se concentraron para eliminar el DCM. Se añadió MeOH (200 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La suspensión se filtró y los sólidos se suspendieron en MeOH (200 ml). La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 horas, después se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (12,0 g, 48 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{19}DN_8O_3$, 433,4; m/z encontrada, 434,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,25 - 8,12 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,89 - 6,67 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,33 - 2,26 (m, 1H).

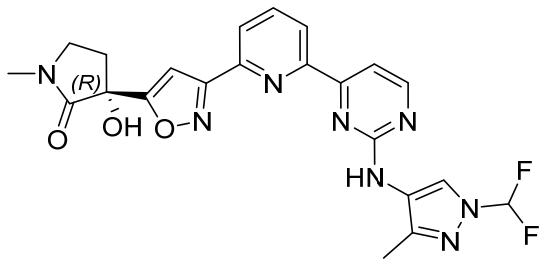
Ejemplo 210: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-Etil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



A una solución de (*R*)-3-(3-(6-(2-cloropirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin- 2-ona (21,5 g, 57,6 mmol, Intermedio 53) en THF (215 ml), se añadió 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (7,69 g, 69,2 mmol) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Después, se añadió LiHMDS (230 ml, 230 mmol, 1 M en THF) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de ese tiempo, el pH de la mezcla se ajustó a ~pH 1-2 mediante la adición de HCl acuoso 2 M y después se extrajo con EtOAc (500 ml). Después se ajustó el pH de la capa acuosa a pH 10 mediante la adición de carbonato de sodio acuoso saturado y después se extrajo con DCM/MeOH (10/1, 10 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (1-6 % de MeOH / DCM). El material aislado se disolvió en DMF y ACN y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió entonces en agua (1 l) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los sólidos se recogieron por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar un sólido amarillo. Los sólidos se combinaron, se disolvieron en DCM/MeOH (3/1, 800 ml) y después se concentraron hasta 100 ml. Se añadió MeOH (200 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (12,0 g, 46 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{21}DN_8O_3$, 447,5; m/z encontrada, 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

9,92 (s, 1H), 8,50 - 8,43 (m, 1H), 8,25 - 8,13 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,79 (br s, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,54 - 3,42 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

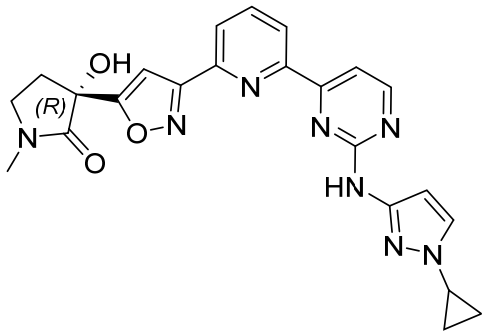
Ejemplo 211: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(Difluorometil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



Una mezcla de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2 -ona (150 mg, 0,361 mmol, Intermedio 13), clorhidrato de 1-(difluorometil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-amina (375 mg, 2,04 mmol) y TsOH (75 mg, 0,436 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se calentó a 115 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con NaOH acuoso 2 N (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (columna Xtimate C18, 5 µm, 30 x 150 mm; 27-57 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua y 10 mM de NH_4HCO_3)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (39 mg, 21 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{20}F_2N_8O_3$, 482,5; m/z encontrada, 483,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,73 - 8,65 (m, 1H), 8,49 - 8,40

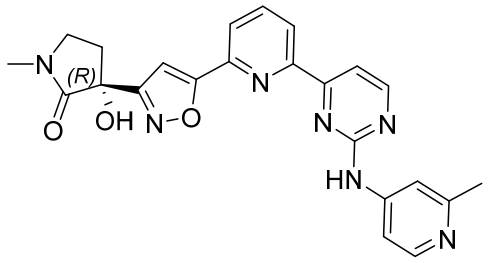
(m, 2H), 8,27 - 8,12 (m, 2H), 7,91 - 7,56 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 4H).

Ejemplo 212: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-Ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



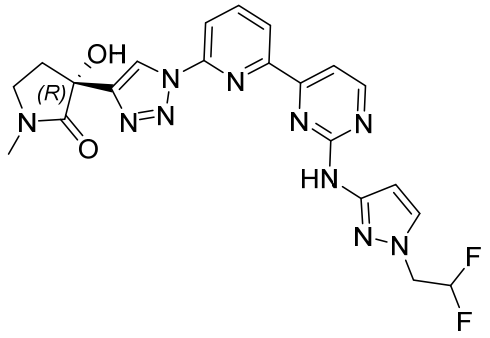
El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 211 usando 1-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-amina en lugar de clorhidrato de 1-(difluorometil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-amina. La mezcla de reacción se concentró y purificó directamente por HPLC de fase inversa (columna Phenomenex C18, 3 µm, 30 x 75 mm; 35-65 % de ACN/H_2O (con 0,05 % de NH_3 en agua)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,7 mg, 4 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{22}N_8O_3$, 458,5; m/z encontrada, 459,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,79 - 6,68 (m, 2H), 3,65 -3,59 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 1,03 - 0,92 (m, 4H).

Ejemplo 213: (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3 -il)pirrolidin-2-ona



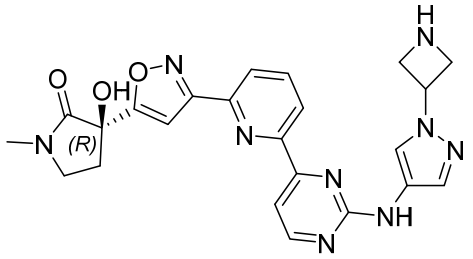
(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona se preparó de manera análoga al Ejemplo 109 usando *N*-(2-metilpiridin-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 47) en lugar de *N*-(5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina y (*R*)-3-(5-(6-bromopiridin-2-il)isoxazol-3- il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 52) en lugar de (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol- 4-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (47,9 mg, 17 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{23}H_{21}N_7O_3$, 443,5; m/z encontrada, 444,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,83 - 8,78 (m, 1H), 8,51 - 8,45 (m, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 2H), 8,17 - 8,11 (m, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,31 - 2,21 (m, 1H).

Ejemplo 214: (*R*)-3-(1-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)- 1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona



El compuesto del título se preparó usando condiciones análogas a las descritas en el Ejemplo 166 usando (*R*)-3-(1-(6-bromopiridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Intermedio 51) en lugar de 3-(5-(6-cloropiridin-2-il)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-hidroxi-1 -metilpirrolidin-2-ona y *N*-(1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina (Intermedio 68) en lugar de *N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-4-(tributilestannil)pirimidin-2-amina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,12 mg, 1 %). MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{20}F_2N_{10}O_2$, 482,4; m/z encontrada, 483,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (br s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,71 - 8,64 (m, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 8,27 - 8,20 (m, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,48 - 6,16 (m, 1H), 6,09 (br s, 1H), 4,63 - 4,47 (m, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 2,90 - 2,76 (m, 4H), 2,38 - 2,26 (m, 1H).

Ejemplo 215: (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(Azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona

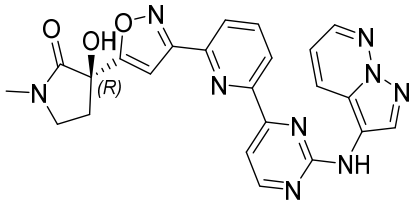
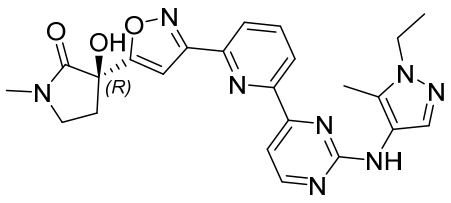


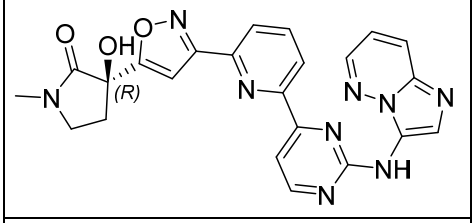
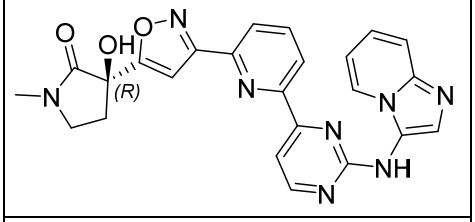
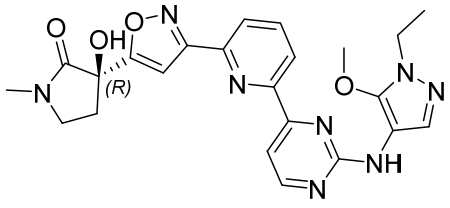
Etapa A: (*R*)-3-(4-((4-(6-(5-(3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. (*R*)-3-(4-((4-(6-(5-(3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se preparó de una manera análoga al Ejemplo 86. El compuesto del título se purificó usando RP-HPLC con un modificador básico (NH_4OH). LCMS (ESI): Masa calculada para $C_{28}H_{31}N_9O_5$ 573,6 m/z, encontrada 574,2 $[M+H]^+$.

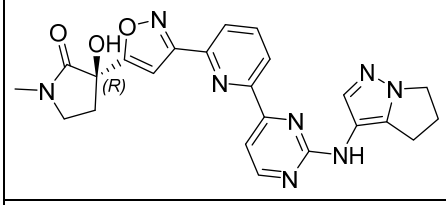
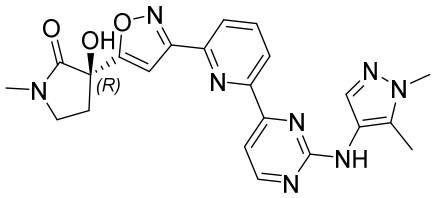
Etapa B. (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(Azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona. (*R*)-3-(4-((4-(6-(5-(3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato en de *terc*-butilo se disolvió en DCM (1,4 ml) y 1,4-dioxano (1,4 ml). Se añadió TFA (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se purificó mediante RP HPLC (condiciones básicas con columna C8). -^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,70 – 8,61 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 – 8,11 (m, 3H), 7,81 – 7,75 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,95 – 3,83 (m, 2H), 3,78 – 3,70 (m, 2H), 3,53 – 3,41 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,67 – 2,59 (m, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 1H).

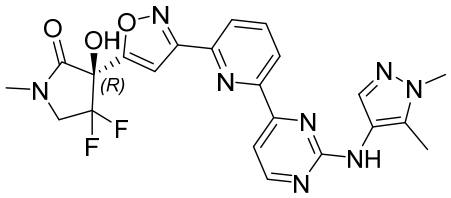
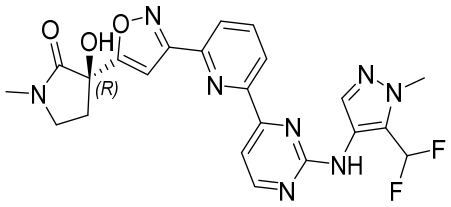
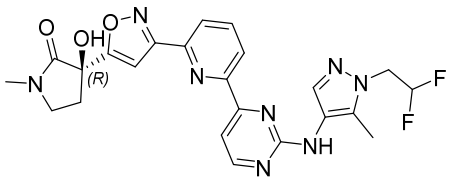
Los compuestos mostrados en la Tabla 3 se prepararon de manera análoga a (*R*)-3-(3-(6-(2-((1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2- il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Ejemplo 31) usando la amina apropiada en lugar de 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo y la sulfona apropiada en lugar de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona. Los métodos de purificación se anotan en la tabla.

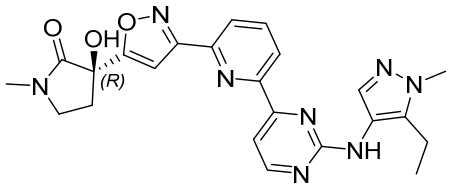
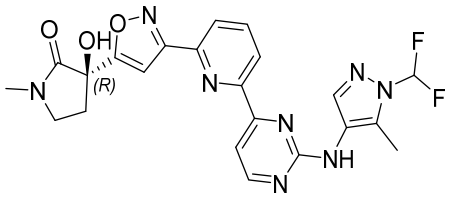
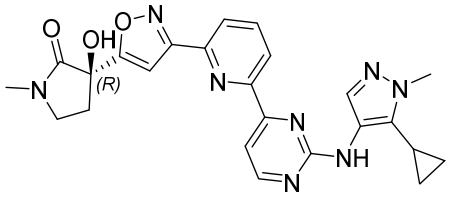
Tabla 3:

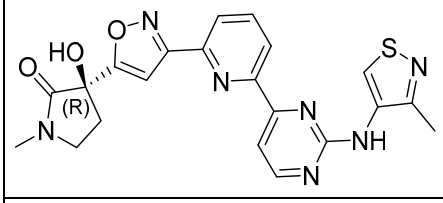
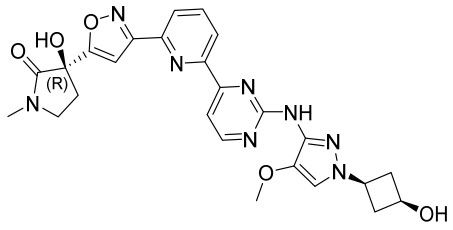
Ej.	Estructura Nombre	Datos analíticos	Condiciones de purificación	Producción (%)
216	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(pirazolo[1,5-*b*]piridazin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,94 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 – 8,41 (m, 2H), 8,41 – 8,35 (m, 1H), 8,26 – 8,12 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,56 – 3,40 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 477,3.	RP HPLC (modificador TFA) seguido de una purificación adicional mediante RP HPLC (modificador NH_4OH)	13
217	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-Etil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 - 8,82 (m, 1H), 8,66 - 8,50 (m, 1H), 8,50 - 8,29 (m, 1H), 8,25 - 8,08 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,54 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H),	RP HPLC (modificador NH_4OH) seguido de una purificación adicional mediante RP HPLC	6

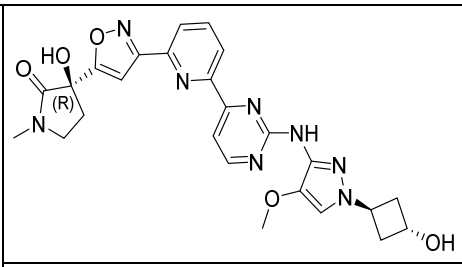
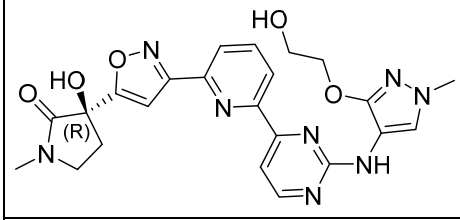
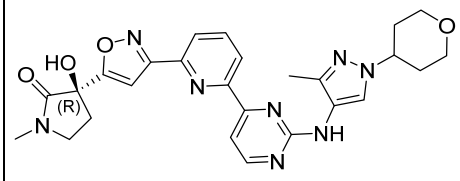
		3,59 - 3,42 (m, 2H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI⁺): m/z = 461,4.	(modificador TFA)	
218	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5- il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 – 9,50 (m, 1H), 9,29 – 9,26 (m, 2H), 9,26 – 9,22 (m, 1H), 8,81 – 8,76 (m, 1H), 8,72 – 8,68 (m, 2H), 8,36 – 8,29 (m, 3H), 8,12 – 8,04 (m, 1H), 6,71 (s, 2H), 3,58 – 3,44 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,33 (ddd, *J* = 13,6, 8,0, 5,4 Hz, 2H). MS (ESI⁺): m/z = 469,6.	RP HPLC (modificador TFA)	25
219	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(imidazo[1,2-*a*]piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5- il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 – 9,22 (m, 2H), 8,88 – 8,82 (m, 1H), 8,79 – 8,74 (m, 1H), 8,65 – 8,60 (m, 1H), 8,38 – 8,25 (m, 3H), 8,19 (s, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,87 – 6,74 (m, 1H), 6,38 – 6,27 (m, 2H), 3,60 – 3,43 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 1H). MS (ESI⁺): m/z = 469,6.	RP HPLC (modificador TFA)	75
220		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 – 8,09 (m,	RP HPLC (modificador NH_4OH) seguido de una	16

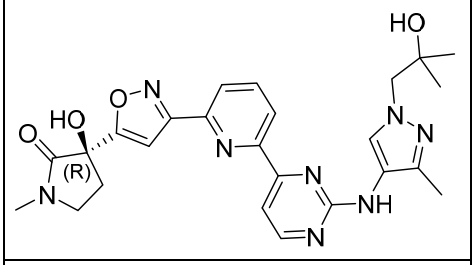
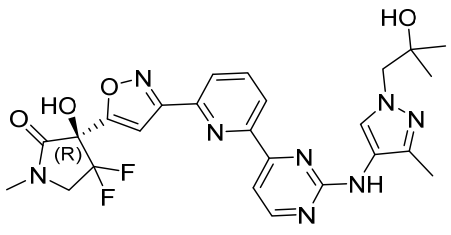
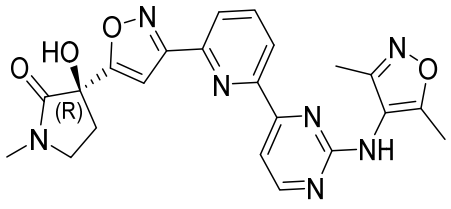
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((1-etil-5-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	2H), 7,87 – 7,75 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,00 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,66 – 3,35 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 477,3.	purificación adicional mediante RP HPLC (modificador TFA)	
221	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5,6-Dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,45 - 8,34 (m, 1H), 8,22 - 8,10 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 459,6.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	42
222	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 - 8,31 (m, 1H), 8,23 - 8,09 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,21 (s, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 446,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	53

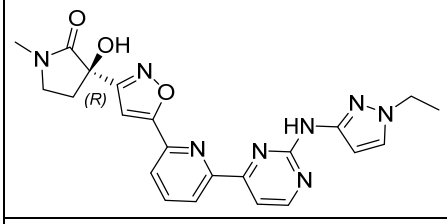
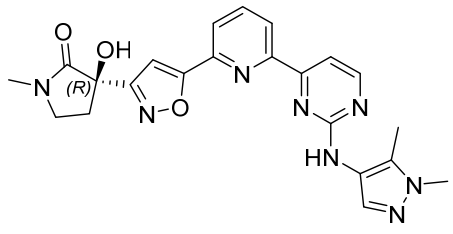
223	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 - 8,11 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,08 - 3,93 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS (ESI $^+$): m/z = 482,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	55
224	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-(Difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1H), 8,63 - 8,53 (m, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,17 - 8,04 (m, 2H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,28 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,47 - 3,40 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,27 - 2,19 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 482,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	7
225	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,57 – 8,43 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 – 8,03 (m, 2H), 7,75 – 7,57 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,41 – 6,19 (m, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 2H), 3,47 – 3,40 (m, 1H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,59 – 2,50 (m, 1H), 2,27 – 2,19	RP HPLC (modificador NH_4OH)	19

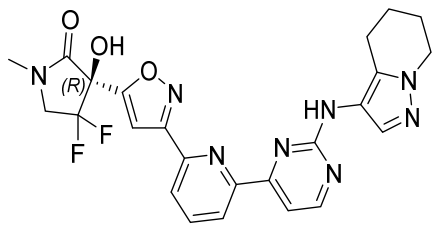
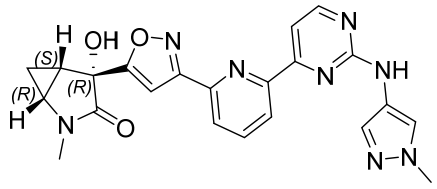
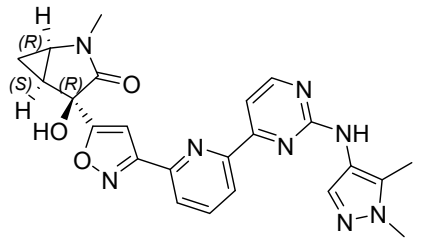
		(m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 496,3.		
226	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-Etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 – 8,70 (m, 1H), 8,51 – 8,44 (m, 1H), 8,33 – 8,24 (m, 1H), 8,13 – 8,03 (m, 2H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,85 – 6,53 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46 – 3,41 (m, 1H), 3,41 – 3,35 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,26 – 2,20 (m, 1H), 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 460,4.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	35
227	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(Difluorometil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{22}H_{20}F_2N_8O_3$ 482,16 m/z, encontrada 483,15 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	6
228	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 – 8,56 (m, 1H), 8,56 – 8,50 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,19 – 8,10 (m, 2H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55 – 3,47 (m, 1H), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,66 – 2,56 (m,	RP HPLC (modificador NH_4OH)	23

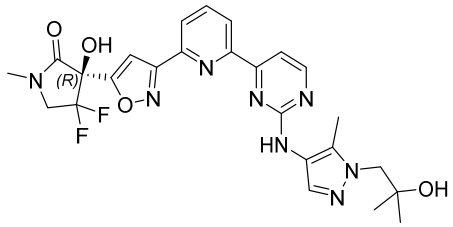
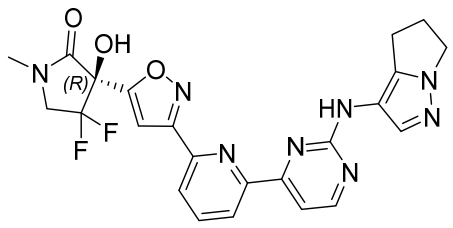
		1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 0,87 – 0,80 (m, 2H), 0,72 – 0,64 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 472,4.		
229	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((3-metilisotiazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,09 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,5, 7,0, 5,0 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,42 (ddd, *J* = 13,5, 7,9, 6,6 Hz, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 449,9.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	14
230	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 – 8,43 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,62 – 3,56 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,88 – 2,75 (m, 3H), 2,51 – 2,38 (m, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 518,7.	RP HPLC (modificador TFA)	17

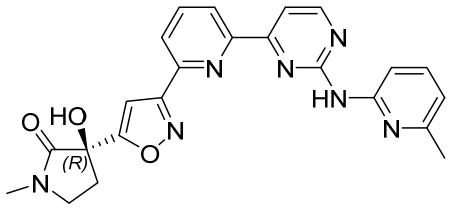
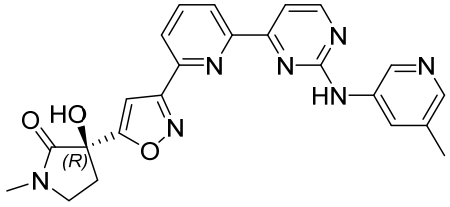
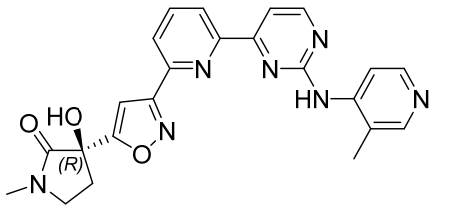
231	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)-4-metoxi-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 – 8,42 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,94 – 7,82 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,63 – 4,54 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,63 – 3,54 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,84 – 2,71 (m, 3H), 2,50 – 2,38 (m, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 518,7.	RP HPLC (modificador TFA)	9
232	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((3-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 – 8,48 (m, 2H), 8,17 – 8,11 (m, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,29 – 4,22 (m, 2H), 3,90 – 3,83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,61 – 3,55 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 493,6.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	57
233	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{26}H_{28}N_8O_4$ 516,2 m/z, encontrada 516,7 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador TFA)	5

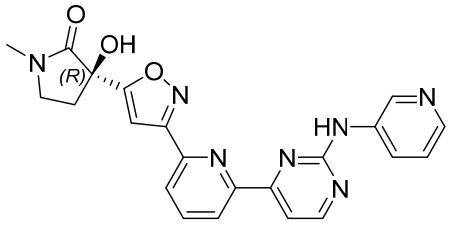
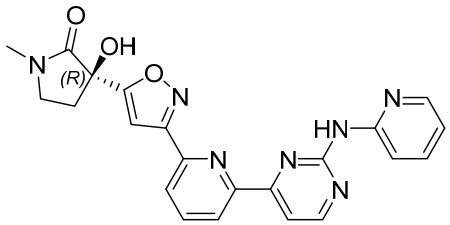
234	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 – 8,46 (m, 2H), 8,20 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,06 – 7,94 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,59 (ddt, *J* = 10,3, 6,9, 3,2 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,77 (ddd, *J* = 13,6, 7,1, 5,0 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 6,5 Hz, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,24 (s, 6H). MS (ESI$^+$): m/z = 504,6.	RP HPLC (modificador TFA)	34
235	 (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,07 – 7,95 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,06 – 3,94 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,24 (s, 6H). MS (ESI$^+$): m/z = 541,3.	RP HPLC (modificador TFA)	37
236	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((3,5-Dimetilisoxazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3- hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 1H), 8,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (ddd, *J* = 13,4, 7,0, 5,0 Hz, 1H), 2,47 –	RP HPLC (modificador TFA)	25

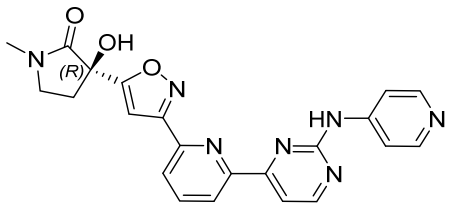
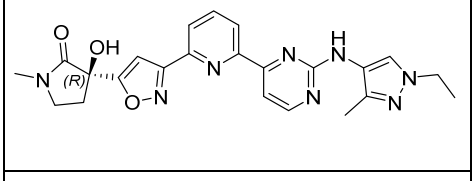
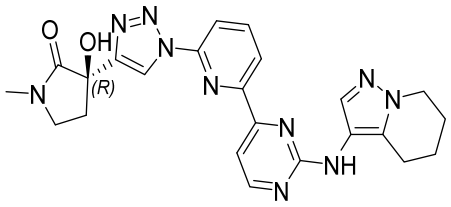
		2,38 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). MS (ESI^+): m/z = 447,8.		
237	 (*R*)-3-(5-(6-(2-((1-Etil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 8,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,50 – 3,46 (m, 1H), 3,46 – 3,39 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,75 – 2,69 (m, 1H), 2,31 – 2,24 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI^+): m/z = 447,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	40
238	 (*R*)-3-(5-(6-(2-((1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-ilo)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,50 – 3,44 (m, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,75 – 2,69 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H). MS (ESI^+): m/z = 447,3.	RP HPLC (modificador TFA)	63

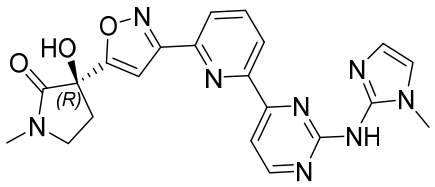
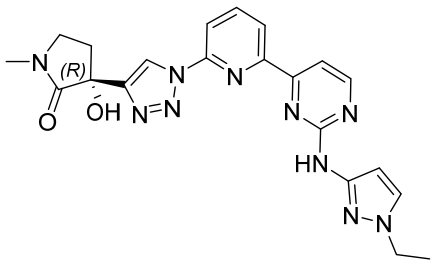
239	 (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 – 8,19 (m, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,08 – 4,05 (m, 2H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,00 – 1,95 (m, 2H), 1,82 – 1,77 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 509,3.	RP HPLC (modificador TFA)	8
240	 (1*R*,4*R*,5*S*)-4-Hidroxi-2-metil-4-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,53 – 8,48 (m, 1H), 8,24 – 8,19 (m, 1H), 8,19 – 8,16 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,48 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,13 – 2,08 (m, 1H), 1,00 – 0,94 (m, 1H), 0,85 – 0,81 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 445,0.	RP HPLC (modificador TFA)	70
241	 (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-(2-((1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 – 8,16 (m, 1H), 8,16 – 8,13 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,47 –	RP HPLC (modificador TFA)	61

	il)isoxazol -5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona	3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,13 – 2,07 (m, 1H), 0,99 – 0,94 (m, 1H), 0,85 – 0,81 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 459,3.		
242	 (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 – 8,15 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,03 (t, *J* = 12,9, 11,6 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,14 (s, 6H). MS (ESI$^+$): m/z = 541,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	52
243	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5,6-Dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 12,8, 11,7 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,57 – 2,53 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 495,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	49

244		^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 8,25 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,36 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 444,2.	RP HPLC (modificador TFA)	19
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona			
245		^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,91 – 8,85 (m, 2H), 8,34 – 8,27 (m, 2H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,56 – 3,42 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,68 – 2,59 (m, 1H), 2,51 (p, *J* = 1,7 Hz, 3H), 2,37 – 2,28 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 444,2.	RP HPLC (modificador TFA)	21
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((5-metilpiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona			
246		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,92 (dd, *J* = 7,0,	RP HPLC (modificador TFA)	14

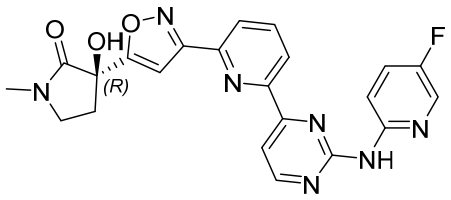
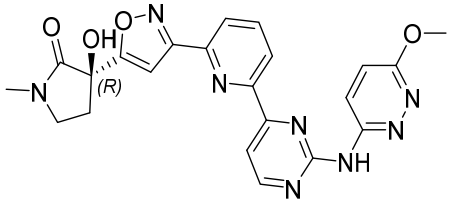
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((3-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona	1,9 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,33 – 8,27 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,35 – 2,29 (m, 4H). MS (ESI^+): m/z = 444,2.		
247		^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 9,41 (dt, *J* = 5,9, 1,4 Hz, 1H), 9,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,90 – 8,84 (m, 2H), 8,35 – 8,28 (m, 2H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,56 – 3,48 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 430,3.	RP HPLC (modificador TFA)	7
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(piridin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin- 2-ona			
248		^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,66 – 8,56 (m, 2H), 8,31 – 8,20 (m, 2H), 8,10 – 8,01 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,57 – 3,41 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 430,5.	RP HPLC (modificador TFA)	6
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(piridin-2-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin- 2-ona			

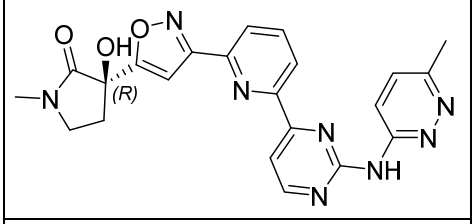
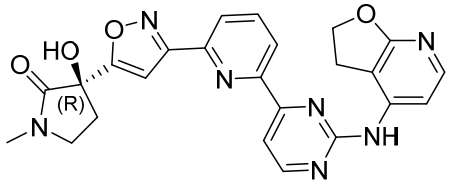
249	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin- 2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 – 9,44 (m, 2H), 9,21 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,86 (dd, *J* = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,32 – 8,27 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,49 – 3,44 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 2H), 2,36 – 2,29 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 430,2.	RP HPLC (modificador TFA)	9
250	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-Etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 – 8,37 (m, 1H), 8,21 – 8,12 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,33 – 2,26 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 461,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	15
251	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8,94 (s, 1H), 8,52 – 8,44 (m, 2H), 8,32 – 8,27 (m, 1H), 8,25 – 8,19 (m, 1H), 7,87 – 7,83 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,19 – 4,12 (m, 2H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 5H), 2,80 – 2,73 (m, 2H),	RP HPLC (modificador TFA)	10

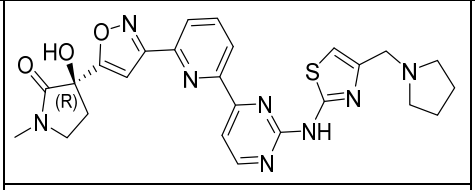
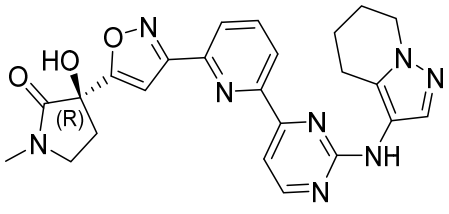
		2,47 – 2,39 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 2H), 1,95 – 1,87 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 473,2.		
252	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((5-(hidroximetil)pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5- il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 – 8,96 (m, 1H), 8,68 – 8,63 (m, 1H), 8,38 – 8,33 (m, 1H), 8,28 – 8,21 (m, 2H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 – 6,67 (m, 1H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 3,04 – 2,99 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H).MS (ESI$^+$): m/z = 530,2.	RP HPLC (modificador TFA)	41
253	 (3*R*)-3-[1-[6-[2-[(1-Etilpirazol-3-il)amino]pirimidin-4-il]-2-piridil]triazol-4-il]-3-hidroxi-1 -metil-pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,69 - 8,65 (m, 1H), 8,48 - 8,44 (m, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 8,28 - 8,24 (m, 1H), 7,84 - 7,81 (m, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 6,75 - 6,72 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 2,87 - 2,71 (m, 4H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 1,43 - 1,34 (m, 3H). MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{22}N_{10}O_2$, 446,5; m/z encontrada, 447,2 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador TFA)	7

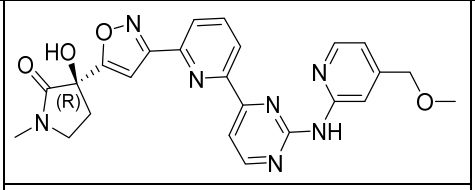
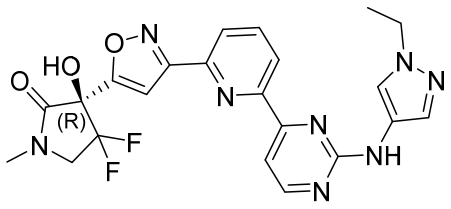
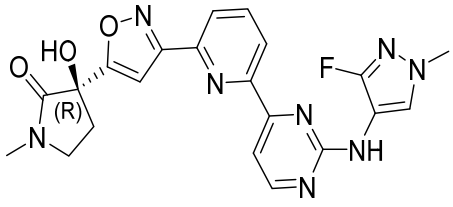
Los compuestos mostrados en la Tabla 4 se prepararon de manera análoga a (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-fluoropiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2- il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Ejemplo 86) usando la amina apropiada en lugar de 3-fluoro-5-aminopiridina y cloruro apropiado en lugar de (3*r*)-3- [3-[6-(2-cloropirimidin-4-il)-2-piridil]isoxazol-5-il]-3-hidroxi-1-metil-pirrolidin-2-ona. Los métodos de purificación se anotan en la tabla.

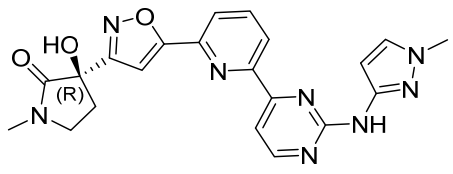
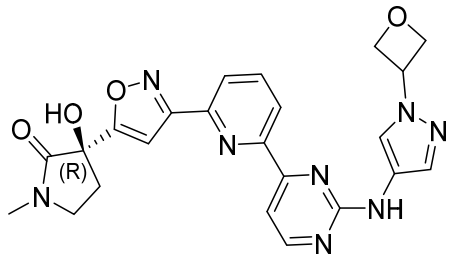
Tabla 4:

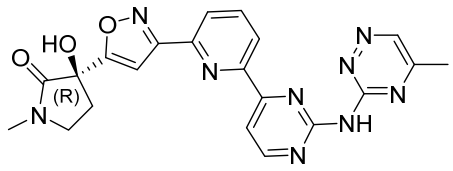
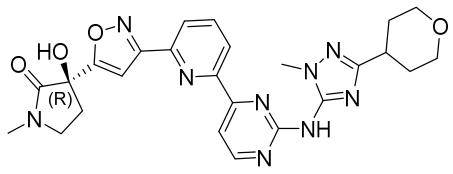
Ej.	Estructura Nombre	Datos analíticos	Condiciones de purificación	Producción (%)
254	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-fluoropiridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,59 – 8,46 (m, 1H), 8,43 – 8,32 (m, 2H), 8,25 – 8,14 (m, 2H), 8,05 – 7,97 (m, 1H), 7,91 – 7,74 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,58 – 3,36 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 447,2.	RP HPLC (modificador TFA)	33
255	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((6-metoxipiridazin-3-	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,86 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,55 – 8,44 (m, 1H), 8,38 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 8,27	RP HPLC (modificador TFA)	10

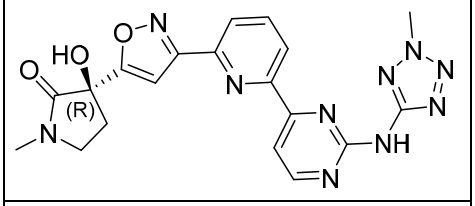
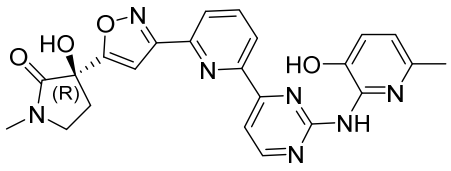
	il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 1-metilpirrolidin-2-ona	– 8,14 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,38 – 2,22 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 460,3.		
256	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((6-metilpiridazin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{22}H_{20}N_8O_3$ 444,2 m/z, encontrada 444,3 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador TFA)	5
257	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((2,3-Dihidrofuro[2,3-*b*]piridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,27 – 8,16 (m, 2H), 8,11 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,99 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,75 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,57 – 3,41 (m, 2H), 3,38 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 472,1.	RP HPLC (modificador TFA)	13

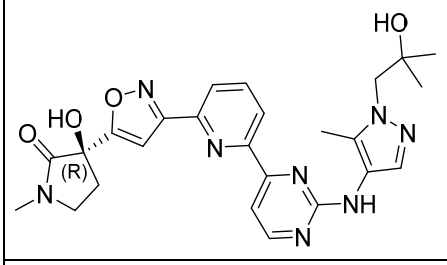
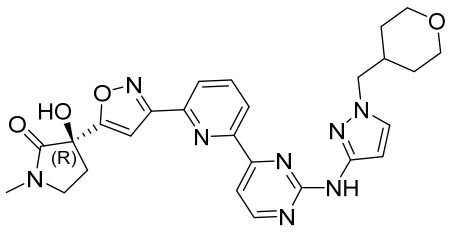
258	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((4-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin- 2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,32 – 8,19 (m, 2H), 8,09 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,58 – 3,44 (m, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,63 (ddd, *J* = 13,0, 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,31 (ddd, *J* = 13,6, 8,0, 5,6 Hz, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 4H). MS (ESI$^+$): m/z = 519,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	11
259	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,13 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,62 – 3,56 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 3H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 472,6.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	35

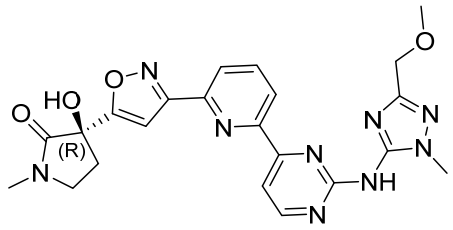
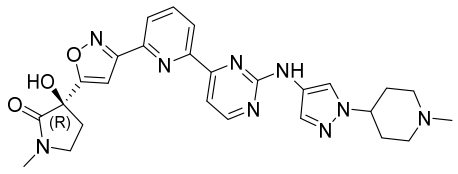
260	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((4-(metoximetil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5- il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,27 – 8,17 (m, 4H), 7,99 (s, 1H), 7,31 – 7,04 (m, 3H), 3,58 – 3,47 (m, 2H), 2,64 (ddd, *J* = 13,0, 7,7, 5,1 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,36 – 2,30 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 474,7.	RP HPLC (modificador TFA)	26
261	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-Etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 – 8,51 (m, 2H), 8,19 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,21 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,08 – 3,92 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI $^+$): m/z = 505.	RP HPLC (modificador TFA)	12
262	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((3-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H),	RP HPLC (modificador NH_4OH)	26

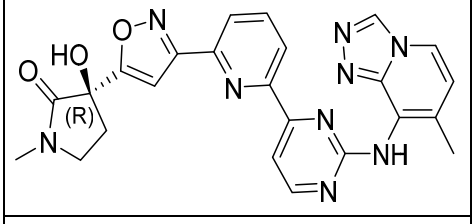
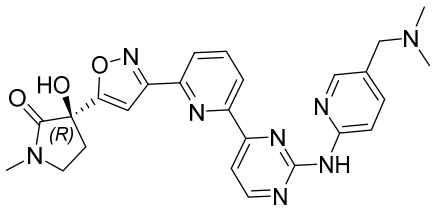
	4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	7,88 – 7,84 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 3,79 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 3,62 – 3,54 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (ddd, *J* = 13,5, 6,9, 5,0 Hz, 1H), 2,42 (ddd, *J* = 13,5, 7,9, 6,6 Hz, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 450,6.		
263	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,61 (dd, *J* = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 8,58 – 8,51 (m, 1H), 8,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 5,1, 1,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60 – 3,54 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,93 – 2,86 (m, 1H), 2,41 (dt, *J* = 13,3, 7,9 Hz, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 433,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH) seguido de recristalización con 95 % de MeOH/5 % de DCM	34
264	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-4-	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,51 – 8,42 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,15 – 7,99 (m, 2H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,16 (s, 1H),	RP HPLC (modificador NH_4OH)	11

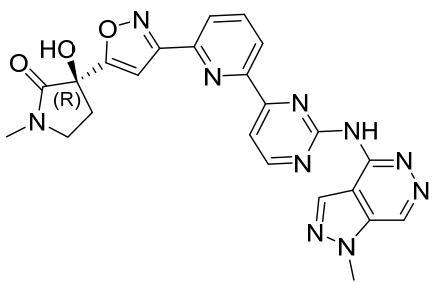
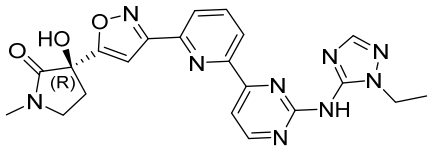
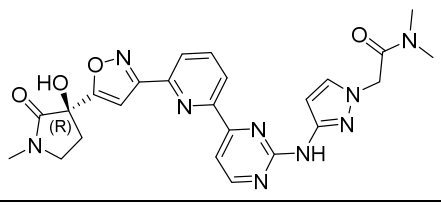
	il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	5,60 – 5,50 (m, 1H), 5,13 – 5,00 (m, 4H), 3,65 – 3,54 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 475,7.		
265	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((5-metil-1,2,4-triazin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 8,24 – 8,10 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 2,84-2,85 (m, 7H), 2,69 – 2,55 (m, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 446,5.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	31
266	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-1,2,4 -triazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,95 – 3,87 (m, 4H), 3,50 – 3,41 (m, 4H), 2,99 – 2,86 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,62 (ddd, *J* = 12,9, 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,30 (ddd, *J* = 13,5, 7,9, 5,6 Hz, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 2H), 1,80 – 1,64 (m,	RP HPLC (modificador TFA)	11

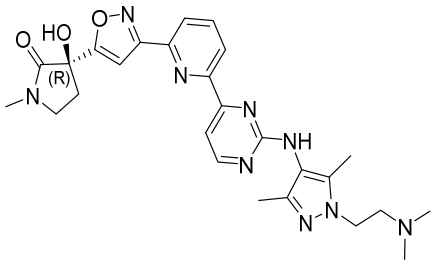
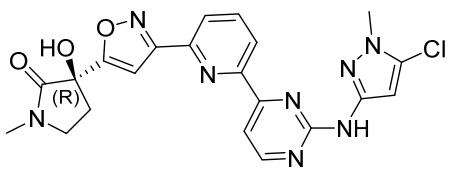
		2H). MS (ESI$^+$): m/z = 518,4.		
267	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,25 – 8,14 (m, 2H), 7,99 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,36 (s, 3H), 3,55 – 3,46 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,63 (ddd, *J* = 12,9, 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,30 (ddd, *J* = 13,5, 7,9, 5,6 Hz, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 435,4.	RP HPLC (modificador TFA)	9
268	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((3-hidroxi-6-metilpiridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,40 – 8,32 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,62 (ddd, *J* = 13,0, 7,6, 5,1 Hz, 1H), 2,41 – 2,24 (m, 4H). MS (ESI$^+$): m/z = 460,5.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	16

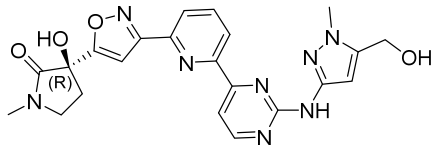
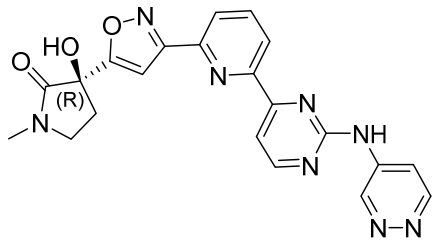
269	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 – 8,11 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,56 – 3,40 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,63 (ddd, *J* = 12,9, 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,15 (s, 6H). MS (ESI$^+$): m/z = 505,6.	RP HPLC (modificador TFA)	17
270	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazol-3-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,54 – 8,44 (m, 1H), 8,16 – 8,10 (m, 1H), 8,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 4H), 3,62 – 3,49 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,51 – 2,37 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,55 – 1,46 (m, 2H), 1,43 – 1,33 (m, 2H). MS	RP HPLC (modificador NH_4OH)	12

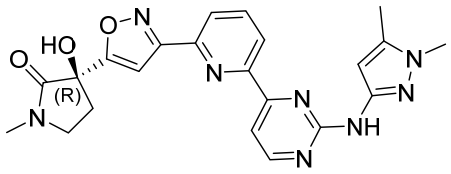
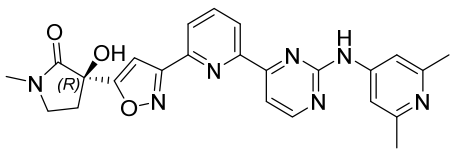
		(ESI⁺): m/z = 517,6.		
271	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((3-(metoximetil)-1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,21 – 8,15 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,61 – 3,41 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,64 (ddd, *J* = 12,9, 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,32 (ddd, *J* = 13,5, 7,9, 5,6 Hz, 1H). MS (ESI⁺): m/z = 478,6.	RP HPLC (modificador TFA)	49
272	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(1-metilpiperidin-4-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,37 – 8,32 (m, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,35 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 1H), 3,52 – 3,42 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,69 – 2,59 (m, 3H), 2,54 (d, *J* = 5,3 Hz, 4H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 2H), 1,97 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H).	RP HPLC (modificador NH_4OH)	2

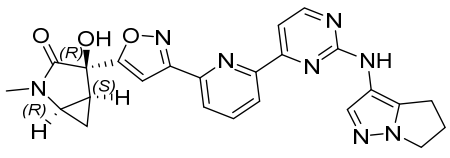
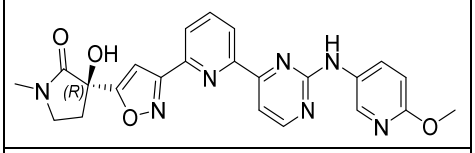
		MS (ESI⁺): m/z = 516,3.		
273	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-8-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,55 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,16 – 8,07 (m, 3H), 7,85 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,56 – 3,39 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,63 (ddd, *J* = 12,9, 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 4H). MS (ESI⁺): m/z = 484,4.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	13
274	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-((Dimetilamino)metil)piridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,28 – 8,16 (m, 3H), 7,99 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,63 (ddd, *J* = 13,0, 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,36 – 2,27 (m, 7H). MS (ESI⁺): m/z = 487,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	15

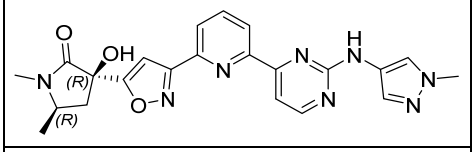
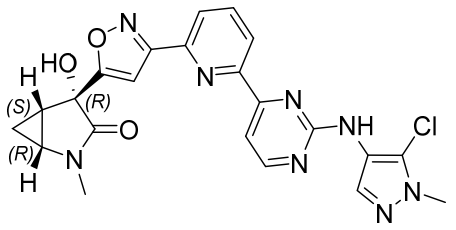
275	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]piridazin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (dd, *J* = 6,2, 2,7 Hz, 1H), 8,21 – 8,14 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,56 – 3,42 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,70 – 2,57 (m, 1H), 2,35 – 2,28 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 485,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	5
276	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-Etil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 6,7, 2,3 Hz, 1H), 8,22 – 8,12 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,55 – 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 448,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	2
277		^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,49	RP HPLC (modificador NH_4OH)	22

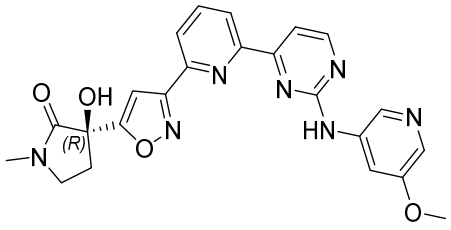
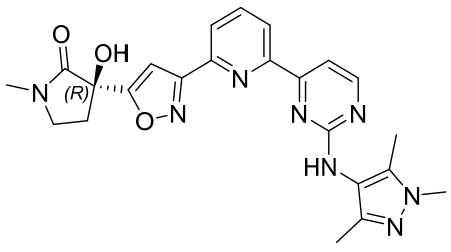
	(*R*)-2-(3-((4-(6-(5-(3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin- 2-il)amino)-1*H*-pirazol-1-il)-N,N-dimetilacetamida	(dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 8,27 – 8,12 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,56 – 3,39 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,86 (d, *J* = 1,7 Hz, 6H), 2,63 (ddd, *J* = 12,9, 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,30 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 5,7 Hz, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 504,3.		
278	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2-(Dimetilamino)etil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 – 8,48 (m, 2H), 8,19 – 8,10 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,38 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,51 – 3,39 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 518,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	3
279		^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (d, *J* = 5,1 Hz,	RP HPLC (modificador TFA)	26

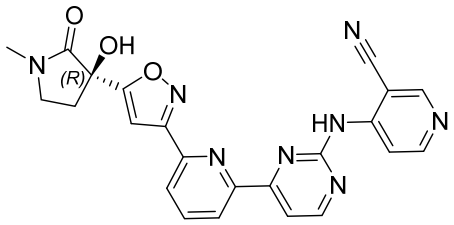
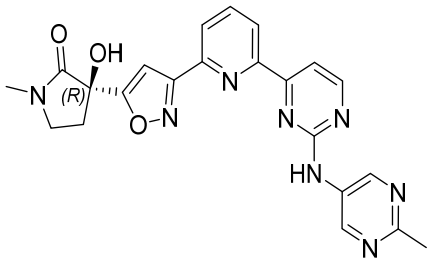
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	1H), 8,54 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 8,22 – 8,09 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,65 – 3,56 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 467,1.		
280	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 8,66 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,09 – 8,04 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,64 – 3,57 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,48 – 2,35 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 463,6.	RP HPLC (modificador TFA)	10
281	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(piridazin-4-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin- 2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 9,97 (dd, *J* = 7,9, 0,6 Hz, 1H), 9,14 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,79 – 8,72 (m, 2H), 8,71 (dd, *J* = 3,1, 0,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H),	RP HPLC (modificador TFA)	21

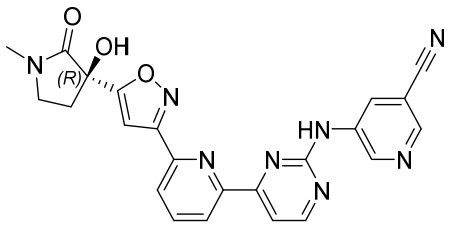
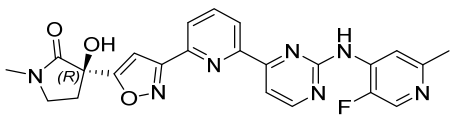
		8,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,8, 3,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (ddd, *J* = 13,5, 7,1, 5,0 Hz, 1H), 2,43 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 6,4 Hz, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 431,5.		
282	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 – 3,59 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,35 (s, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 447,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	19
283	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((2,6-Dimetilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3- hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,10 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,77	RP HPLC (modificador NH_4OH)	9

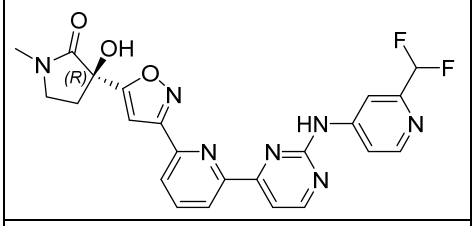
		(s, 1H), 3,53 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,66 – 2,60 (m, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,34 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI⁺): m/z = 458,3.		
284	 (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-(2-((5,6-Dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,85 (s, 2H), 2,12 – 2,06 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 0,83 (s, 2H). MS (ESI⁺): m/z = 471,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	4
285	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((6-metoxipiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,22 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,9,	RP HPLC (modificador NH_4OH)	26

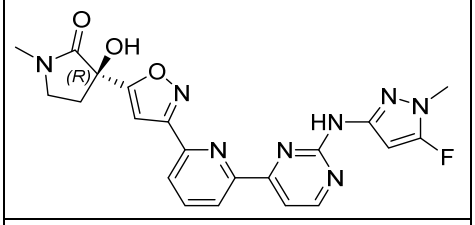
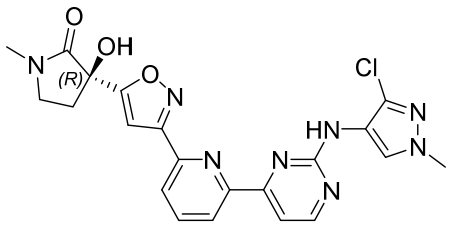
		2,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,34 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI⁺): m/z = 460,2.		
286	 (3*R*,5*R*)-3-Hidroxi-1,5-dimetil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridina -2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,72 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,92 (dd, *J* = 13,4, 6,3 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H). MS (ESI⁺): m/z = 447,4.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	8
287		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 7,4 Hz,	FCC (0-100 % de EtOAc en Hexanos)	13

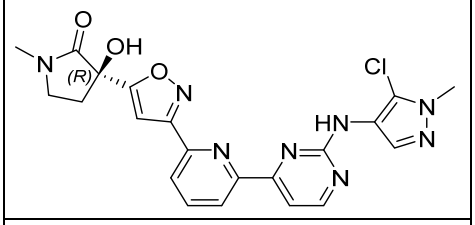
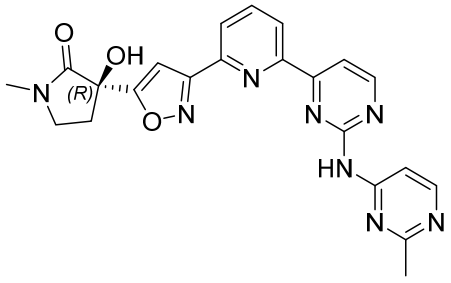
	(1*R*,4*R*,5*S*)-4-(3-(6-(2-((5-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-4-hidroxi-2-metil-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-ona	1H), 8,21 – 8,13 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,47 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,12 – 2,07 (m, 1H), 0,99 – 0,94 (m, 1H), 0,85 – 0,81 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 479,1.		
288	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((5-metoxipiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,05 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 8,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,97 – 7,94 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 460,4.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	15
289		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,77	RP HPLC (modificador NH_4OH)	15

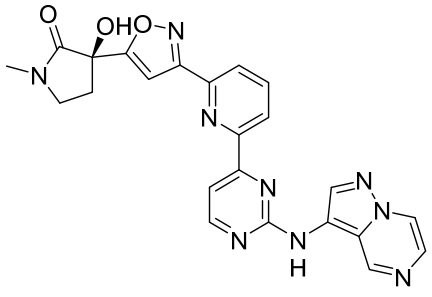
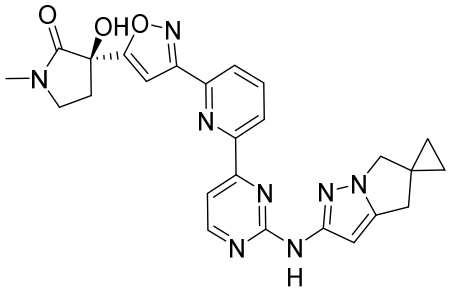
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	(s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,34 – 2,26 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 461,6.		
290	 (*R*)-4-((4-(6-(5-(3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)nicotinonitrilo	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 8,24 – 8,20 (m, 1H), 8,20 – 8,18 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 5,8, 0,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 4H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,34 – 2,28 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 455,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	14
291	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((2-metilpirimidin-5-	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,78 – 8,75 (m, 1H), 8,47 – 8,43 (m, 1H), 8,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,20 – 8,17 (m, 1H), 7,97 (d, *J* =	RP HPLC (modificador NH_4OH)	37

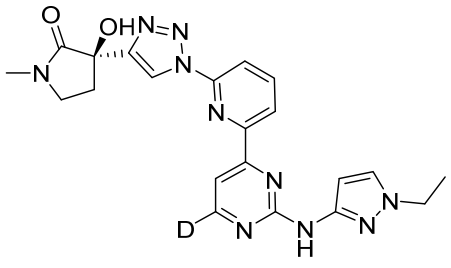
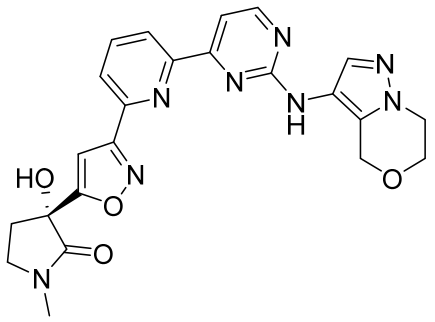
	il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona	5,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,35 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 445,0.		
292	 (*R*)-5-((4-(6-(5-(3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)nicotinonitrilo	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,75 (t, *J* = 2,6, 1,8 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,25 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,35 – 2,28 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 455,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	11
293	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 3,0 Hz,	RP HPLC (modificador NH_4OH)	21

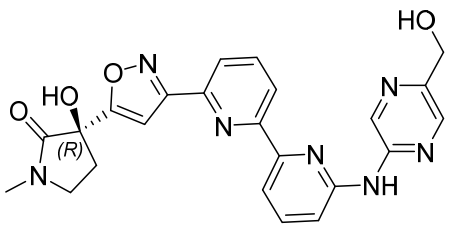
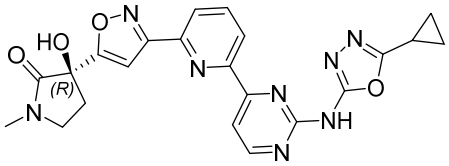
		1H), 8,24 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,53 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,66 – 2,60 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,34 – 2,28 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 462,1.		
294	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((2-(Difluorometil)piridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3 -hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,52 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,47 – 8,45 (m, 1H), 8,45 – 8,43 (m, 1H), 8,22 – 8,20 (m, 1H), 8,20 – 8,15 (m, 1H), 8,15 – 8,12 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,94 – 7,91 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,47 – 3,42 (m, 1H), 3,42 – 3,36 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 1,17 (s, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 480,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	9

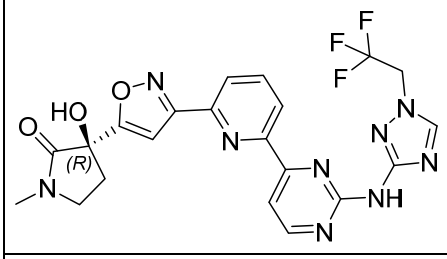
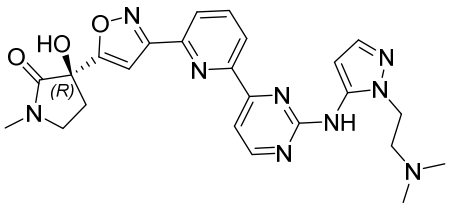
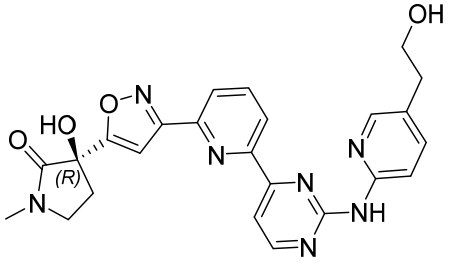
295	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,65 – 3,61 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,33 – 2,27 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 451,0.	RP HPLC (modificador TFA)	24
296	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((3-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,21 – 8,17 (m, 1H), 8,17 – 8,13 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,53 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,34 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 467,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	18

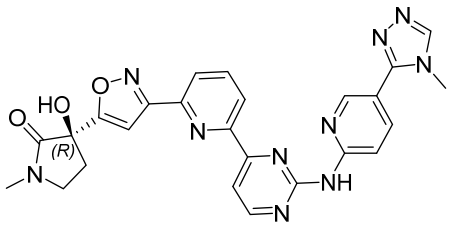
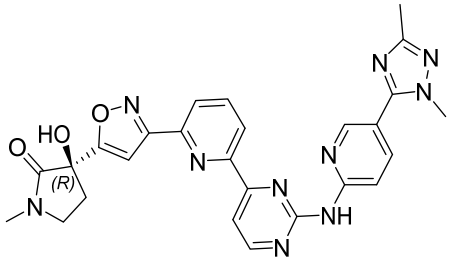
297	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,41 – 8,34 (m, 1H), 8,20 – 8,16 (m, 1H), 8,16 – 8,13 (m, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,34 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 467,1.	RP HPLC (modificador TFA)	30
298	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((2-metilpirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,54 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,27 – 8,24 (m, 2H), 8,24 – 8,21 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,54 – 3,49 (m, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 4H), 2,35 – 2,28 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 445,0.	RP HPLC (modificador TFA)	23

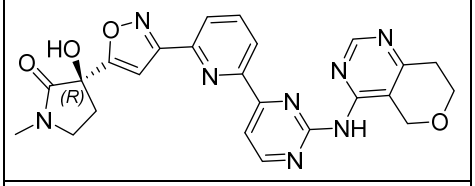
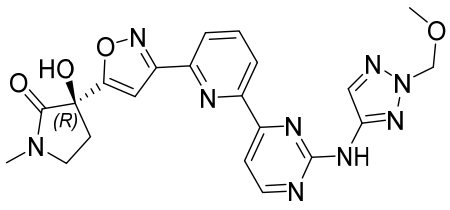
299	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(pirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,64 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,51 - 8,43 (m, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 470,2.	HPLC prep.: Welch Xtimate C18 150 x 30 mlm, 5 µm), 25-55 % de MeCN/agua (0,05 % de NH_3 en H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3); después seguido de una purificación adicional por SFC: columna DAICEL CHIRALCEL OD-H, 5 µm, 250 x 30 mm; 55 % (v/v) de EtOH (que contiene 0,1 % de NH_3 en H_2O)/ 45 % de CO_2	6
300	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((4'*H*,6'*H*-Espiro[ciclopropano-1,5'-pirrolo[1,2-*b*]pirazol]-2'-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,66 - 8,62 (m, 1H), 8,52 - 8,44 (m, 1H), 8,25 - 8,11 (m, 2H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,67 - 2,58 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 1H), 0,89 - 0,73 (m, 4H) MS	RP HPLC (modificador NH_4OH)	45

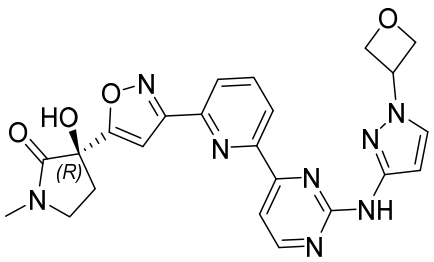
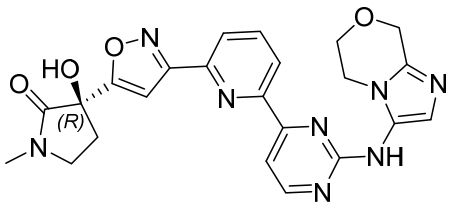
		(ESI⁺): m/z = 485,3 [M+H]⁺.		
301	 (*R*)-3-(1-(6-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il-6-d)piridin-2-il)-1*H*- 1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,96 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,49 - 8,44 (m, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,50 - 3,49 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI⁺): m/z = 448,2 [M+H]⁺.	HPLC ((Phenomenex C18 75 x 30 mlm, 3 µm) 20-50 % de MeCN y agua (con 0,05 % de NH_3 en H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)) seguido después de purificación adicional por SFC (columna DAICEL CHIRALPAK AD, 10 µm, 250 x 30 mm; 55 % (v/v) *i*PrOH (que contiene 0,1 % de 25 % ac. NH_3)/CO_2))	16
302	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((6,7-Dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 9,16 (br. s., 1H), 8,64 - 8,53 (m, 1H), 8,47 - 8,29 (m, 1H), 8,24 - 8,08 (m, 2H), 7,83 - 7,66 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,78 (br. s., 1H), 4,80 (s, 2H), 4,15 - 4,03 (m, 4H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H). MS (ESI⁺): m/z = 475,2 [M+H]⁺.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	12

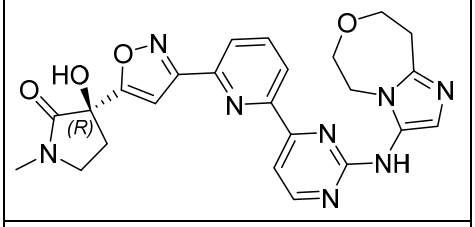
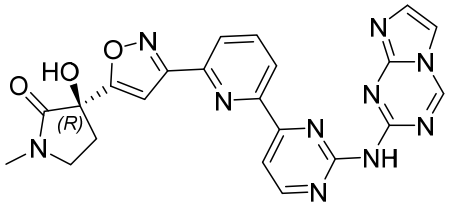
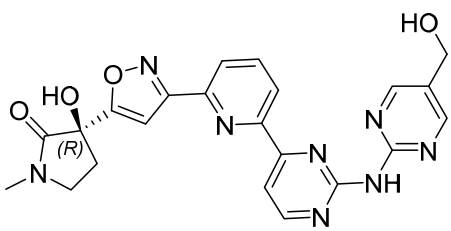
303	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((5-(hidroximetil)pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5- il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,42 (s, 1H), 9,57 – 9,49 (m, 1H), 8,84 – 8,78 (m, 1H), 8,53 – 8,46 (m, 1H), 8,44 – 8,39 (m, 1H), 8,29 – 8,22 (m, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 1H), 8,06 – 8,01 (m, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 – 6,68 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,35 – 2,26 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 461,6.	RP HPLC (modificador TFA)	7
304	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 11,26 (s, 1H), 8,83 – 8,77 (m, 1H), 8,52 – 8,45 (m, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 2H), 8,11 – 8,03 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,70 – 2,57 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 1,17 – 1,09 (m, 2H), 1,04 – 0,98 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 461,5.	RP HPLC (modificador TFA)	5

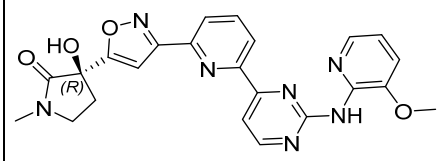
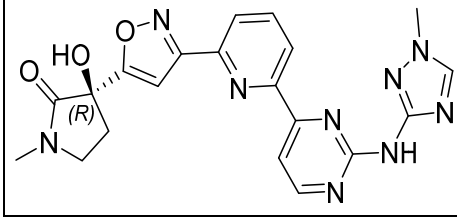
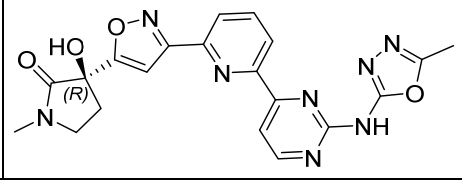
305	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,72 – 8,65 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,54 – 8,48 (m, 1H), 8,18 – 8,12 (m, 2H), 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,33 – 5,22 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 502,7.	RP HPLC (modificador TFA)	7
306	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2-(Dimetilamino)etil)-1*H*-pirazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,74 – 8,68 (m, 1H), 8,42 – 8,33 (m, 1H), 8,23 – 8,11 (m, 2H), 7,99 – 7,92 (m, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,51 – 6,45 (m, 1H), 4,49 – 4,43 (m, 3H), 3,61 – 3,54 (m, 2H), 3,54 – 3,41 (m, 3H), 2,87 – 2,84 (m, 3H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 490,6.	RP HPLC (modificador TFA)	13
307		^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,93 – 8,87 (m, 1H), 8,56 – 8,48 (m, 1H), 8,33 – 8,29 (m, 1H),	RP HPLC (modificador TFA)	23

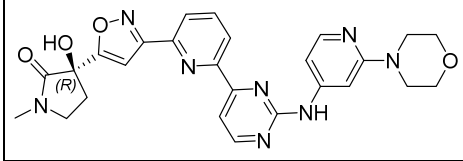
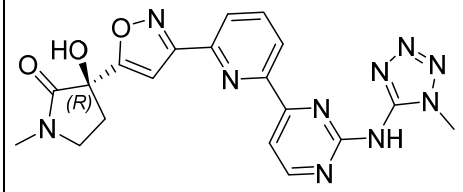
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((5,6-Dihidro-4*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	8,29 – 8,17 (m, 3H), 8,16 – 8,09 (m, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,71 – 3,63 (m, 2H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 474,4.		
308	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((5-(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2- il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,87 – 8,80 (m, 1H), 8,75 – 8,68 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,60 – 8,54 (m, 2H), 8,29 – 8,17 (m, 3H), 8,09 – 8,03 (m, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,82 (s, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 511,5.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	6
309	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-(1,3-Dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)piridin-2-il)amino)pirimidin- 4-il)piridin-2-	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 – 8,68 (m, 1H), 8,34 – 8,28 (m, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 8,02 – 7,97 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,55 – 3,39 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,67 – 2,57 (m,	RP HPLC (modificador NH_4OH)	11

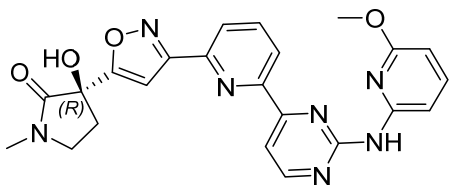
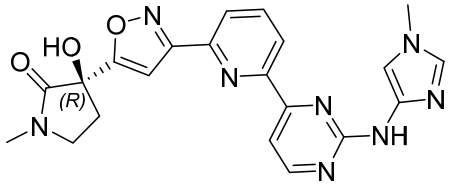
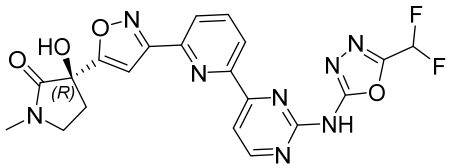
	il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	1H), 2,34 – 2,26 (m, 1H), 2,25 (s, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 448,5.		
310	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((7,8-Dihidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirimidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 – 8,80 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43 – 8,36 (m, 1H), 8,22 – 8,14 (m, 2H), 8,14 – 8,09 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,03 – 3,96 (m, 3H), 3,54 – 3,41 (m, 2H), 2,96 – 2,88 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 448,5.	RP HPLC (modificador TFA)	8
311	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((2-(metoximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 8,76 – 8,71 (m, 1H), 8,54 – 8,49 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 – 8,15 (m, 2H), 7,96 – 7,92 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,55 – 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 464,6.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	5

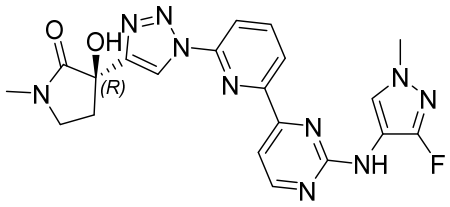
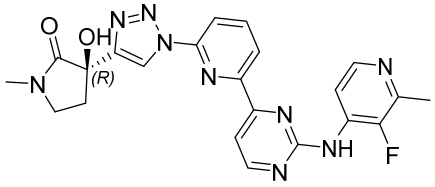
312	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(oxetan-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,70 – 8,63 (m, 1H), 8,51 – 8,45 (m, 1H), 8,25 – 8,13 (m, 2H), 7,89 – 7,83 (m, 1H), 7,83 – 7,78 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 5,57 – 5,49 (m, 2H), 4,97 – 4,88 (m, 3H), 3,54 – 3,41 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,67 – 2,58 (m, 1H), 2,35 – 2,26 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 475,4.	RP HPLC (modificador TFA)	19
313	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5,6-Dihidro-8*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,73 – 8,66 (m, 1H), 8,42 – 8,33 (m, 1H), 8,23 – 8,11 (m, 2H), 7,97 – 7,91 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 3,54 – 3,40 (m, 6H), 2,85 (s, 4H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 475,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	22

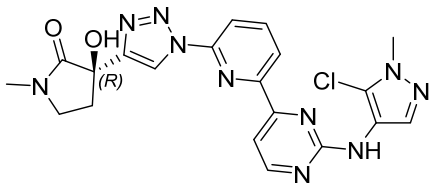
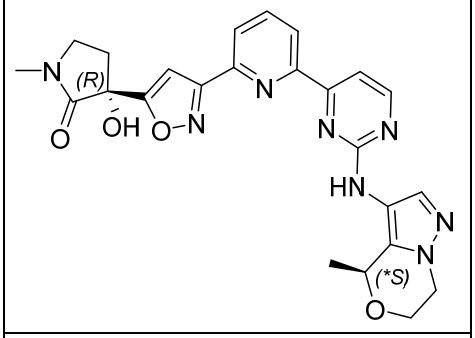
314	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-*d*][1,4]oxazepin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 8,75 – 8,67 (m, 1H), 8,43 – 8,34 (m, 1H), 8,23 – 8,14 (m, 2H), 8,04 – 7,98 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,24 – 4,17 (m, 3H), 3,95 – 3,88 (m, 2H), 3,88 – 3,82 (m, 3H), 3,54 – 3,41 (m, 3H), 3,41 – 3,33 (m, 2H), 2,85 (s, 4H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 489,5.	RP HPLC (modificador TFA)	19
315	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(imidazo[1,2-*a*][1,3,5]triazin-2-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 – 8,95 (m, 1H), 8,58 – 8,52 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 – 8,26 (m, 1H), 8,25 – 8,18 (m, 2H), 8,08 – 8,01 (m, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,55 – 3,40 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,37 – 2,26 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 471,5.	RP HPLC (modificador TFA)	11
316		^{1}H NMR (401 MHz, MeOH-d_4) δ 8,80 – 8,78 (m, 1H), 8,66 – 8,62 (m, 3H), 8,21 – 8,11 (m, 2H),	RP HPLC (modificador NH_4OH)	18

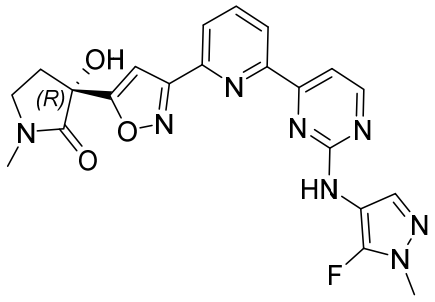
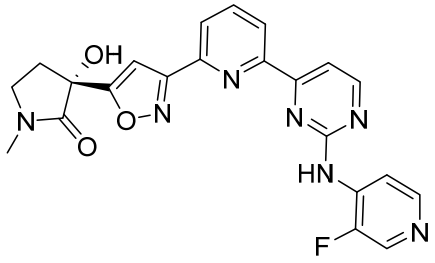
	(*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5- il)-1-metilpirrolidin-2-ona	7,24 (s, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,83 – 2,76 (m, 2H), 2,49 - 2,42 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 461,2.		
317	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((3-metoxipiridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 – 8,81 (m, 1H), 8,39 – 8,35 (m, 1H), 8,23 – 8,18 (m, 1H), 8,06 – 8,02 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 2,56 – 2,53 (m, 3H), 2,33 – 2,26 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 460,7.	RP HPLC (modificador TFA)	52
318	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,66 – 8,64 (m, 1H), 8,48 – 8,44 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,19 – 8,13 (m, 2H), 7,89 – 7,87 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 434,6.	RP HPLC (modificador TFA)	13
319		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,28 (s, 1H), 8,81 – 8,78	RP HPLC (modificador TFA)	6

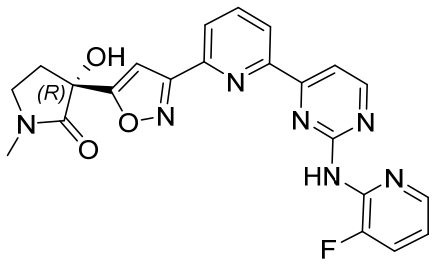
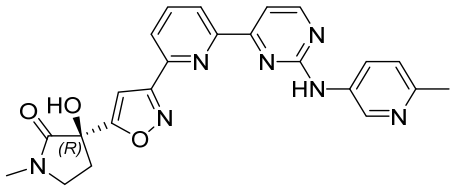
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	(m, 1H), 8,52 – 8,49 (m, 1H), 8,24 – 8,17 (m, 2H), 8,10 – 8,08 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 436,2.		
320	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(4-metil-6-(2-((2-morfolinopiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 3,77 – 3,70 (m, 4H), 3,54 – 3,45 (m, 2H), 3,45 – 3,40 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 515,4.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	5
321	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,81 – 8,72 (m, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,24 – 8,13 (m, 2H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,66 – 2,58 (m, 1H), 2,34 – 2,26 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 435,2.	RP HPLC (modificador TFA)	19

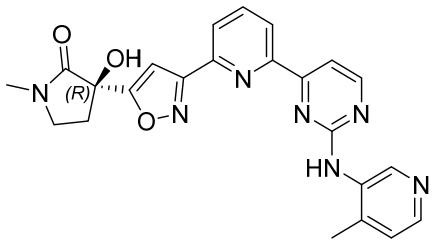
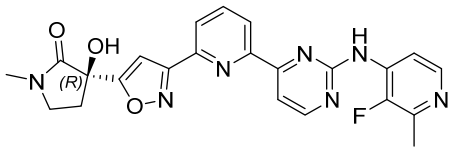
322	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((6-metoxipiridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,77 – 8,71 (m, 1H), 8,62 – 8,56 (m, 1H), 8,23 – 8,18 (m, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 2H), 7,83 – 7,67 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,58 – 6,51 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,65 – 3,54 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 460,2.	RP HPLC (modificador TFA)	30
323	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) 8,73 – 8,68 (m, 1H), 8,55 – 8,48 (m, 2H), 8,21 – 8,15 (m, 1H), 8,14 – 8,08 (m, 1H), 8,08 – 8,04 (m, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,65 – 3,50 (m, 3H), 3,34 (s, 5H), 2,98 (s, 4H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,47 – 2,39 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 433,1.	RP HPLC (modificador TFA)	7
324	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-(Difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-	^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8,82 – 8,78 (m, 1H), 8,67 – 8,62 (m, 1H), 8,26 – 8,20 (m, 1H), 8,20 – 8,16 (m, 1H), 8,13 – 8,07 (m, 1H), 7,24 –	RP HPLC (modificador TFA)	5

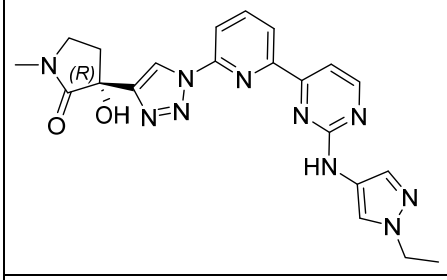
	il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	7,18 (m, 1H), 3,63 – 3,56 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 471,1.		
325	 (*R*)-3-(1-(6-(2-((3-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*- 1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,68 – 8,58 (m, 1H), 8,44 – 8,36 (m, 1H), 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,28 – 8,23 (m, 1H), 7,92 – 7,83 (m, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,52 – 3,46 (m, 2H), 2,87 – 2,72 (m, 4H), 2,33 – 2,23 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 451,2.	RP HPLC (modificador TFA)	4
326	 (*R*)-3-(1-(6-(2-((3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 9,25 – 9,20 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,95 – 8,91 (m, 1H), 8,63 – 8,59 (m, 1H), 8,44 – 8,40 (m, 1H), 8,37 – 8,34 (m, 1H), 8,32 – 8,27 (m, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 2H), 2,97 (s, 4H), 2,73 – 2,67 (m, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 462,2.	RP HPLC (modificador TFA)	37

327	 (*R*)-3-(1-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*- 1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8,86 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,20 – 8,09 (m, 2H), 7,79 – 7,75 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,58 – 3,47 (m, 2H), 2,91 – 2,79 (m, 4H), 2,35 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 467,1.	RP HPLC (modificador TFA)	9
328	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((**S*)-4-metil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*] [1,4]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (br s, 1H), 8,62 - 8,55 (m, 1H), 8,34 (br s, 1H), 8,21 - 8,11 (m, 2H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,77 (br s, 1H), 5,01 - 4,92 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 1,32 - 1,28 (m, 3H). MS (ESI): Masa calculada para $C_{24}H_{24}N_8O_4$, 488,5; m/z encontrada, 489,2 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	19

329	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-fluoro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (br s, 1H), 8,61 - 8,54 (m, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,20 - 8,07 (m, 2H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,60 - 7,49 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,38 - 2,28 (m, 1H). MS (ESI): Masa calculada para $C_{21}H_{19}FN_8O_3$, 450,4; m/z encontrada, 451,2 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	57
330	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((3-fluoropiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (br s, 1H), 8,85 - 8,79 (m, 1H), 8,54 - 8,47 (m, 2H), 8,41 - 8,32 (m, 2H), 8,27 - 8,16 (m, 2H), 8,09 - 8,05 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H). MS (ESI): MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{18}FN_7O_3$, 447,4; *m/z* encontrada, 448,2 [M+H	RP HPLC (modificador NH_4OH)	28

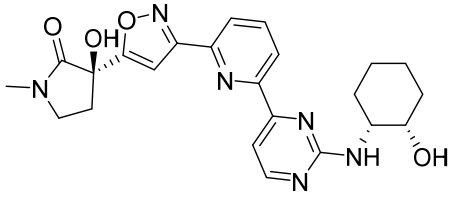
331	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((3-fluoropiridin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,68 - 8,65 (m, 1H), 8,30 - 8,23 (m, 2H), 8,17 - 8,12 (m, 2H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H). MS (ESI): Masa calculada para $C_{22}H_{18}FN_7O_3$, 447,4; m/z encontrada, 448,2 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	35
332	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((6-metilpiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,88 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 –	RP HPLC (modificador NH_4OH)	19

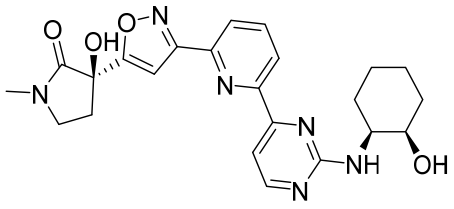
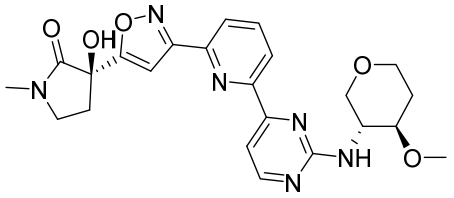
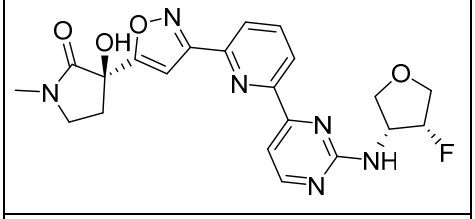
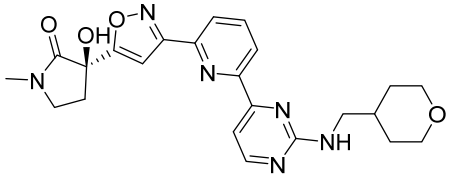
		2,27 (m, 1H). MS (ESI⁺): m/z = 444,1.		
333	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((4-metilpiridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,64 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 4,9, 4,0 Hz, 1H), 8,20 – 8,16 (m, 2H), 8,00 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 3H), 3,48 – 3,42 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,34 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI⁺): m/z = 444,1.	RP HPLC (modificador TFA)	9
334	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,52 – 8,48 (m, 1H), 8,25 – 8,20 (m, 3H), 8,20 – 8,18 (m, 1H), 8,07 – 8,04 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,54 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,43 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 2,35 – 2,28 (m, 1H). MS	RP HPLC (modificador NH_4OH)	29

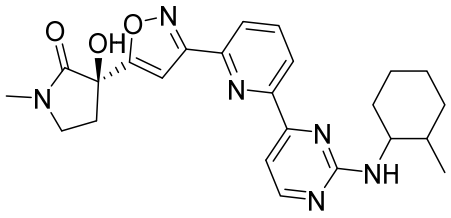
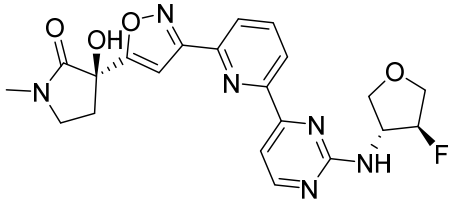
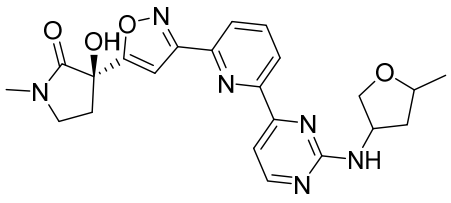
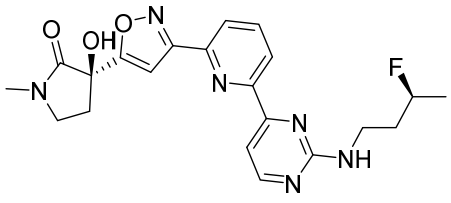
		(ESI⁺): m/z = 462,1.		
335	 (*R*)-3-(1-(6-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,68 – 8,63 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,38 – 8,33 (m, 1H), 8,29 – 8,25 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,81 – 2,74 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 1,47 – 1,32 (m, 3H). MS (ESI⁺): m/z = 447,1.	RP HPLC (modificador TFA)	30

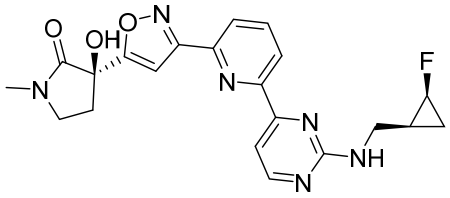
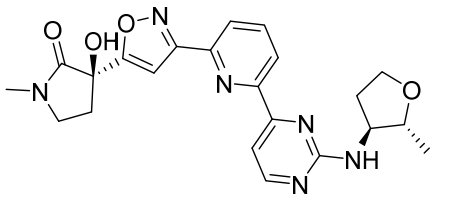
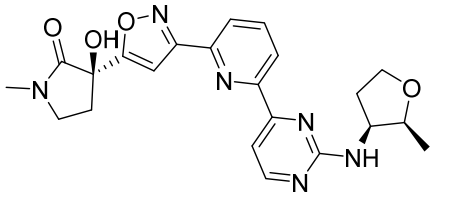
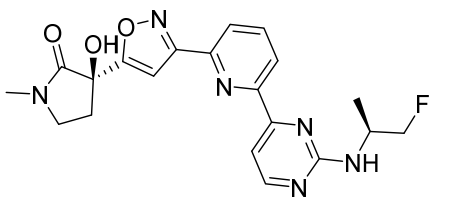
Los compuestos mostrados en la Tabla 5 se prepararon de manera análoga a (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridina-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Ejemplo 66) usando la amina apropiada en lugar de 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo. Los métodos de purificación se anotan en la tabla.

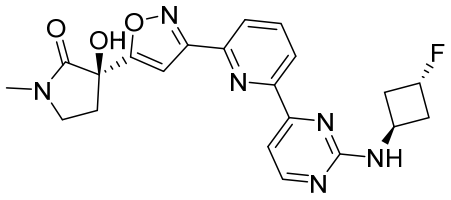
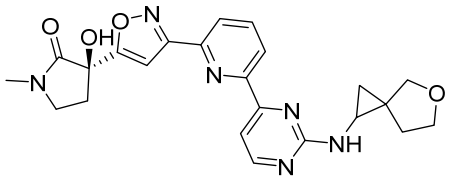
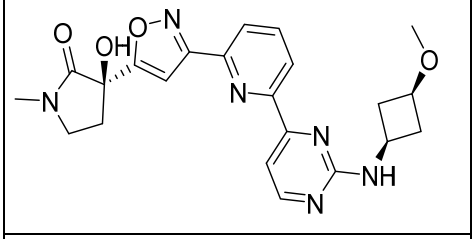
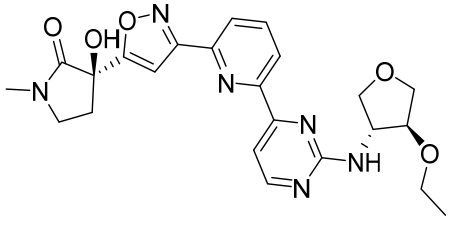
Tabla 5:

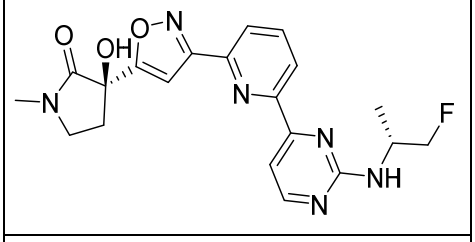
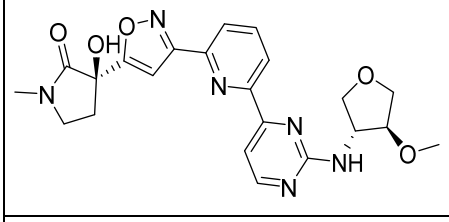
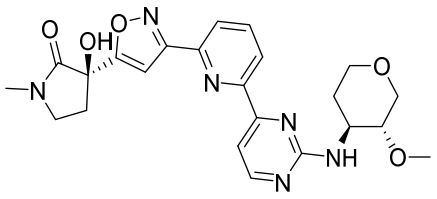
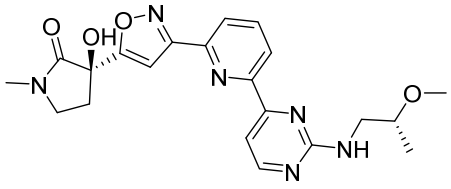
Ej.	Estructura Nombre	Datos analíticos	Condiciones de purificación	Producción (%)
336 y 337		Ejemplo 336: LCMS (ESI⁺): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_4$ 450,2 m/z,	RP HPLC (modificador TFA). El primer pico de elución se	Ej. 336: 11; Ej. 337: 16

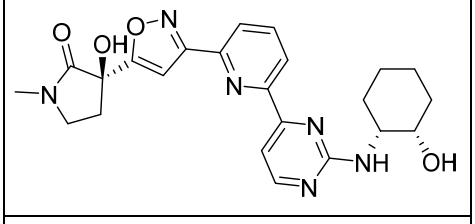
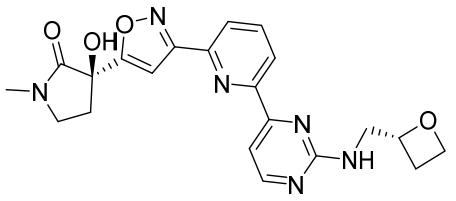
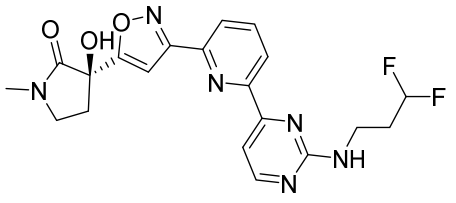
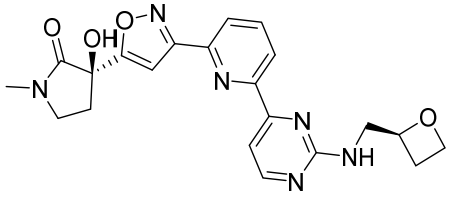
	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((cis)-2-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 1-metilpirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-3-(3-(6-(2-(((trans)-2-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	encontrada 451,7 $[M+H]^+$; Ejemplo 337: LCMS (ESI^+): masa calculada Para $C_{23}H_{26}N_6O_4$ 450,2 m/z, encontrada 451,7 $[M+H]^+$.	designó Ejemplo 336 y el segundo pico de elución se designó Ejemplo 337.	
338	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((trans)-4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI^+): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_5$ 466,2 m/z, encontrada 467,6 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	21
339	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((cis)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI^+): masa calculada para $C_{21}H_{21}FN_6O_4$ 440,2 m/z, encontrada 441,6 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	7
340	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)pirimidin-4-	LCMS (ESI^+): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_4$ 450,2 m/z, encontrada 451,5 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador TFA)	16

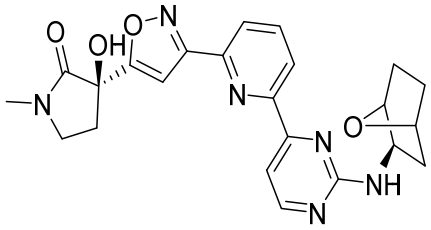
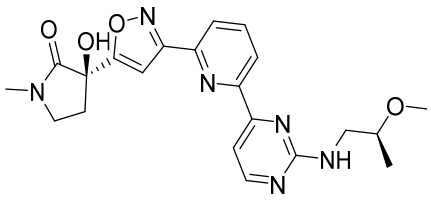
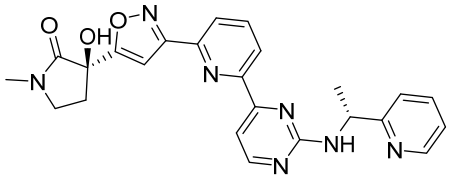
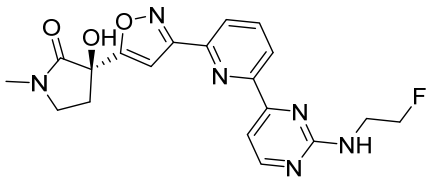
	il)piridin-2- il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			
341	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((rac)-2-metilciclohexil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_4$ 450,2 m/z, encontrada 451,7 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador TFA)	7
342	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((trans)-4-fluorotetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{21}H_{21}FN_6O_4$ 440,2 m/z, encontrada 441,6 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	7
343	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((rac)-5-metiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_4$ 436,2 m/z, encontrada 437,6 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador TFA)	20
344	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*S*)-3-fluorobutil)amino)pirimidin-4-	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{21}H_{23}FN_6O_3$, 426,2 m/z, encontrada 427,5 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador TFA)	19

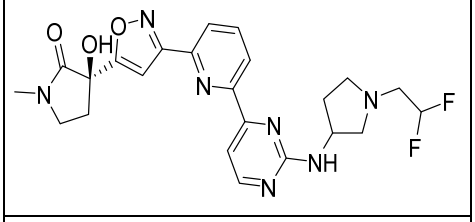
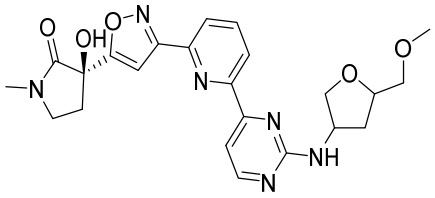
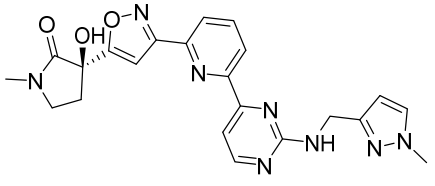
	il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona			
345	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((((cis)-2-fluorociclopropil)metil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3 -hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{21}H_{21}FN_6O_3$ 424,2 m/z, encontrada 425,5 $[M+H]^+$.	RP HPLC (modificador TFA)	19
346 y 347	  (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((trans)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona; (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((cis)-2-metiltetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	Ejemplo 346: LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_4$ 436,2 m/z, encontrada 437,5. [M+H]+. Ejemplo 347: LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_4$ 436,2 m/z, encontrada 437,8.	RP HPLC (modificador TFA). El primer pico de elución se designó Ejemplo 346 y el segundo pico de elución se designó Ejemplo 347.	Ej. 346: 11 Ej. 347: 12
348	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-fluoropropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{20}H_{21}FN_6O_3$ 412,2 m/z, encontrada 413,4.	RP HPLC (modificador TFA)	15

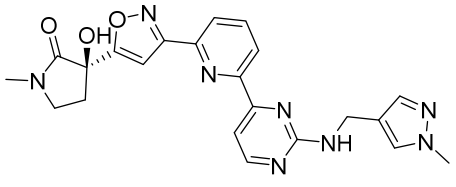
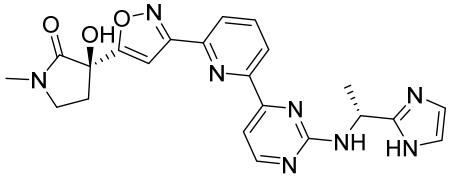
349	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((1*r*,3*R*)-3-fluorociclobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{21}H_{21}FN_6O_3$ 424,2 m/z, encontrada 425,5.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	17
350	 (3*R*)-3-(3-(6-(2-((5-oxaespiro[2.4]heptan-1-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{23}H_{24}N_6O_4$ 448,2 m/z, encontrada 449,4.	RP HPLC (modificador TFA)	14
351	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((1*s*,3*S*)-3-metoxiciclobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_4$ 436,2 m/z, encontrada 437,6.	RP HPLC (modificador TFA)	19
352	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((trans)-4-etoxitetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_5$ 466,2 m/z, encontrada 467,6.	RP HPLC (modificador TFA)	13

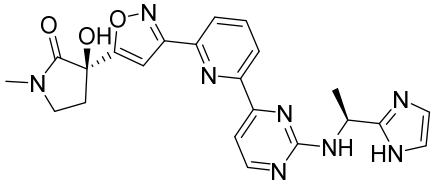
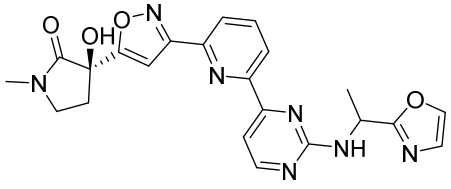
353	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-fluoropropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{20}H_{21}FN_6O_3$ 412,2 m/z, encontrada 413,5.	RP HPLC (modificador TFA)	10
354	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((3*R*,4*S*)-4-metoxitetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{22}H_{24}N_6O_5$ 452,2 m/z, encontrada 453,6.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	21
355	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((trans)-3-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_5$ 466,2 m/z, encontrada 467,5.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	24
356	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*R*)-2-metoxipropil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_6O_4$ 424,2 m/z, encontrada 425,6.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	22

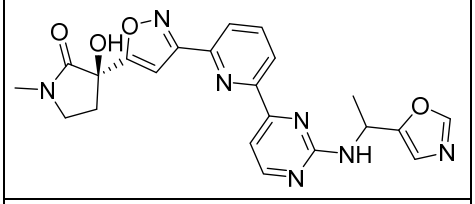
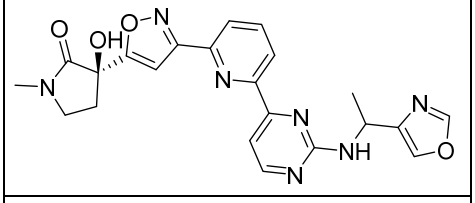
357	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_4$ 450,2 m/z, encontrada 451,6.	RP HPLC (modificador TFA)	14
358	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((((*R*)-oxetan-2-il)metil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2- il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_6O_4$ 422,2 m/z, encontrada 423,5.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	22
359	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((3,3-Difluoropropil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1- metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{20}H_{20}F_2N_6O_3$ 430,2 m/z, encontrada 431,5.	RP HPLC (modificador TFA)	20
360	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((((*S*)-oxetan-2-il)metil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2- il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{21}H_{22}N_6O_4$ 422,2 m/z, encontrada 423,5.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	25

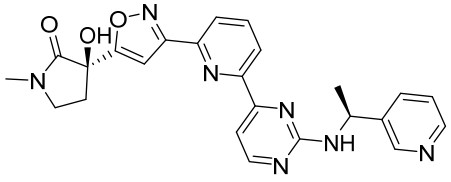
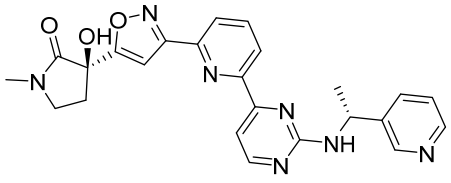
361	 (3*R*)-3-(3-(6-(2-(((cis)-7-Oxabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{23}H_{24}N_6O_4$ 448,2 m/z, encontrada 449,5.	RP HPLC (modificador TFA)	19
362	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*S*)-2-metoxipropil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{21}H_{24}N_6O_4$ 424,2 m/z, encontrada 425,5.	RP HPLC (modificador TFA)	20
363	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{24}H_{23}N_7O_3$ 457,2 m/z, encontrada 458,5.	RP HPLC (modificador TFA)	17
364	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((2-fluoroetil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin- 2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{19}H_{19}FN_6O_3$ 398,2 m/z, encontrada 399,5.	RP HPLC (modificador TFA)	15

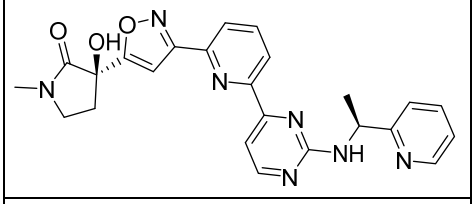
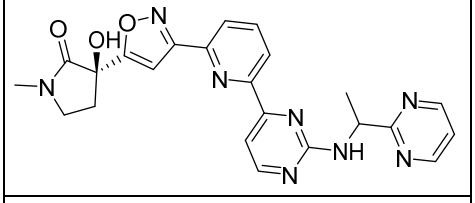
365	 (3*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5- il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{23}H_{25}F_2N_7O_3$ 485,2 m/z, encontrada 486,6.	RP HPLC (modificador TFA)	19
366	 (3*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((5-(metoximetil)tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5- il)-1-metilpirrolidin-2-ona	LCMS (ESI$^+$): masa calculada para $C_{23}H_{26}N_6O_5$ 466,2 m/z, encontrada 467,6.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	9
367	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)metil)amino)pirimidin-4-il)piridin- 2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 – 8,08 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,48 (dddd, *J* = 17,5, 10,0, 7,7, 5,2 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 1H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 447,3.	RP HPLC (modificador TFA)	10

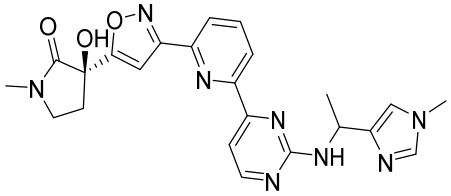
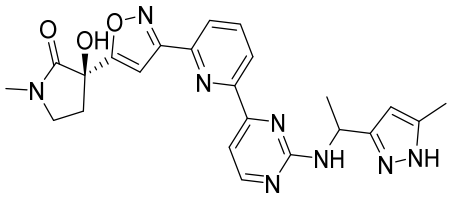
368	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)metil)amino)pirimidin-4-il)piridin- 2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 – 8,43 (m, 1H), 8,23 – 8,11 (m, 2H), 7,69 – 7,53 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,60 – 3,39 (m, 2H, overlapping with residual water signal), 2,86 (s, 3H), 2,71 – 2,55 (m, 1H), 2,44 – 2,23 (m, 1H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 447,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	14
369	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(1*H*-Imidazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol- 5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,45 – 5,22 (m, 1H), 3,73 – 3,31 (m, 2H, overlapping with residual water signal), 3,18 (s, 1H), 2,86 (s, 4H), 2,70 – 2,59 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 447,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	15

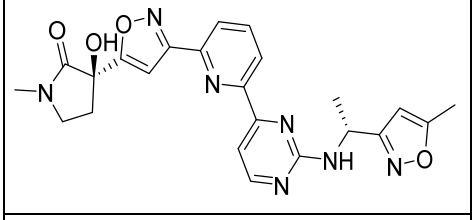
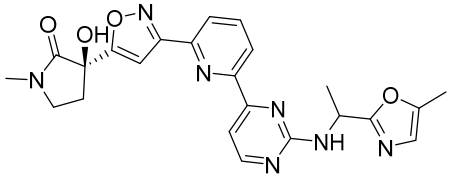
370	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(1*H*-Imidazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol- 5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,13 (q, *J* = 4,8, 4,2 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,93 – 6,64 (m, 1H), 5,45 – 5,21 (m, 1H), 3,61 – 3,35 (m, 2H, superponiéndose con señal de agua residual), 2,85 (s, 4H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,38 – 2,20 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 447,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	15
371	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(oxazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,20 – 8,08 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 18,1 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,35 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,65 – 3,30 (m, 2H, superponiéndose con señal de agua residual), 2,85 (s, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).	RP HPLC (modificador NH_4OH)	4

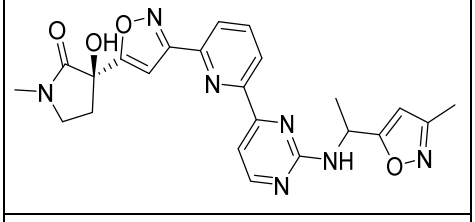
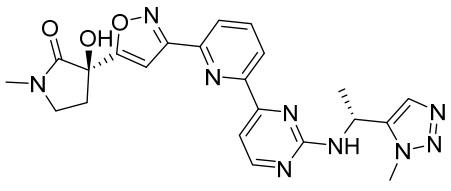
		LCMS (ESI$^+$): m/z = 447,2.		
372	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(oxazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 – 8,04 (m, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,72 – 3,30 (m, 2H, superponiéndose con señal de agua residual), 2,85 (s, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,38 – 2,20 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 447,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	3
373	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(oxazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,45 (dd, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,21 – 8,09 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,66 – 3,41 (m, 2H, superponiéndose con señal de agua residual), 2,85 (s, 3H), 2,70 – 2,55 (m, 2H), 2,38 – 2,18 (m, 1H), 1,52	RP HPLC (modificador TFA)	12

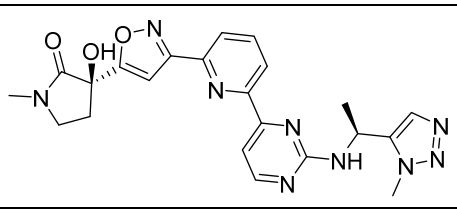
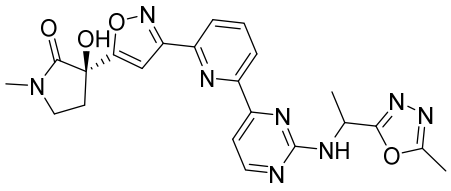
		(d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ESI⁺): m/z = 448,2.		
374	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(piridin-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 – 8,29 (m, 1H), 8,23 – 8,09 (m, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,66 – 3,32 (m, 2H, superponiéndose con señal de agua residual), 2,85 (s, 3H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,39 – 2,19 (m, 1H), 1,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI⁺): m/z = 458,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	7
375	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(piridin-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,71 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,24 – 8,04 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,83 – 3,23 (m, 2H), 2,84 (s,	RP HPLC (modificador NH_4OH)	12

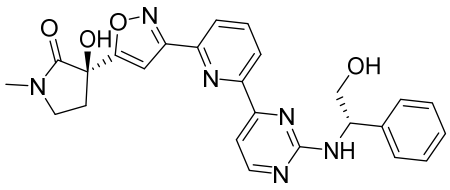
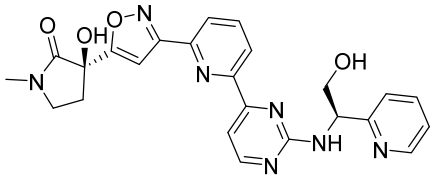
		3H), 2,66 – 2,54 (m, 1H), 2,38 – 2,18 (m, 1H), 1,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI⁺): m/z = 458,1.		
376	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 4H), 7,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 7,5, 5,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 3,54 – 3,38 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,65 – 2,57 (m, 1H), 2,39 – 2,21 (m, 1H), 1,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS (ESI⁺): m/z = 458,5.	RP HPLC (modificador TFA)	12
377	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,78 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,24 (p, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,75 – 3,32 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 – 2,54 (m, 1H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI⁺): m/z = 459,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	15

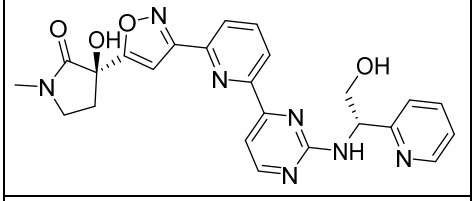
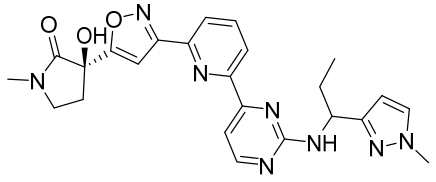
378	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,23 – 8,08 (m, 2H), 7,70 – 7,57 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,51 – 3,36 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,72 – 2,56 (m, 1H), 2,36 – 2,17 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 461,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	15
379	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(5-metil-1*H*-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 – 11,75 (m, 1H), 8,48 (dd, *J* = 15,3, 6,1 Hz, 2H), 8,24 – 8,01 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,59 – 3,40 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,68 – 2,53 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 461,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	15

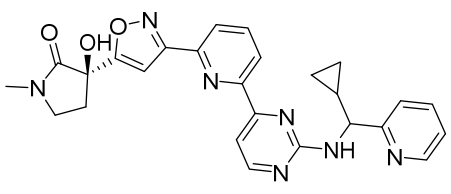
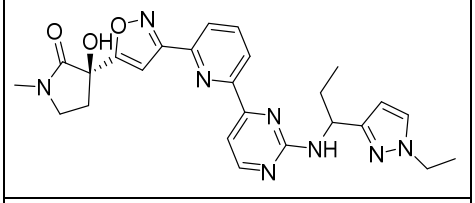
380	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(5-metilisoxazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,23 – 8,06 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,55 – 3,35 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,72 – 2,52 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 462,0.	RP HPLC (modificador TFA)	12
381	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(5-metiloxazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2- il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,20 – 8,08 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,29 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,67 – 3,33 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,62 (ddd, *J* = 13,0, 7,6, 5,0 Hz, 1H), 2,30 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 5,6 Hz, 1H), 2,25 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 462,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	9

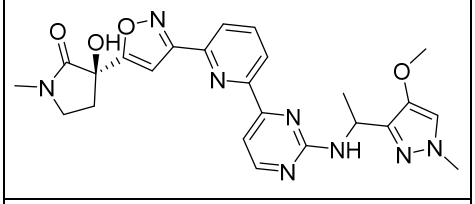
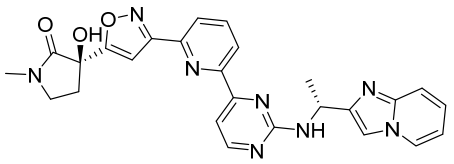
382	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(3-metilisoxazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2- il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 8,21 – 8,06 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,56 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 462,3.	RP HPLC (modificador TFA)	11
383	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il) etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 8,24 – 8,08 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,54 – 3,35 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,37 – 2,19 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 462,6.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	12

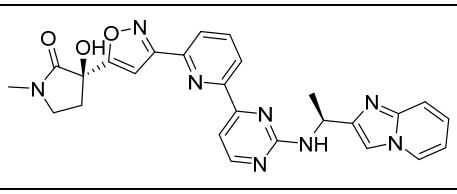
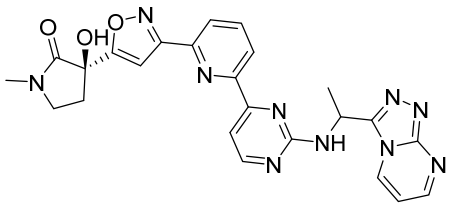
384	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-5-il) etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 8,20 – 8,09 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 – 7,63 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,39 – 2,21 (m, 1H), 1,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 462,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	10
385	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin- 4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,21 – 8,07 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,45 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,56 – 3,28 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,35 – 2,16 (m, 1H), 1,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 463,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	5

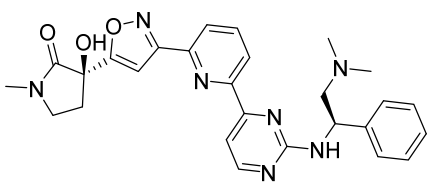
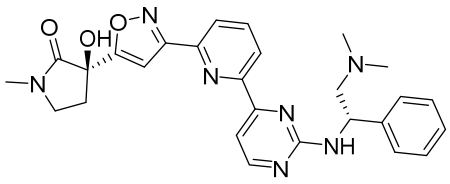
386	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*S*)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 – 8,44 (m, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,20 – 8,07 (m, 2H), 7,72 – 7,64 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,40 (m, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,20 – 5,07 (m, 1H), 5,03 – 4,91 (m, 1H), 3,71 (td, *J* = 12,0, 11,1, 5,8 Hz, 2H), 3,53 – 3,33 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 – 2,58 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 473,4.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	9
387	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*R*)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 – 8,54 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,32 – 8,23 (m, 1H), 8,18 – 8,04 (m, 2H), 7,77 (td, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,60 – 7,39 (m, 2H), 7,36 – 7,21 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,97 – 3,76 (m, 2H), 3,63 – 3,31 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 – 2,55 (m, 1H), 2,37 – 2,19 (m, 1H).	RP HPLC (modificador NH_4OH)	11

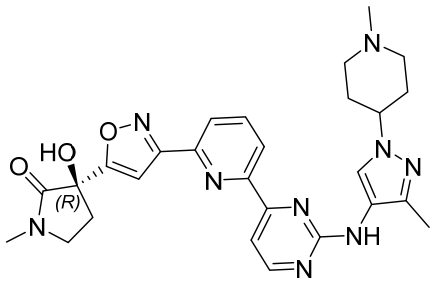
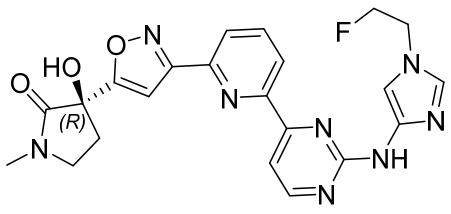
		LCMS (ESI$^+$): m/z = 474,5.		
388	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*S*)-2-hidroxi-1-(piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 – 8,54 (m, 1H), 8,54 – 8,37 (m, 1H), 8,36 – 8,18 (m, 1H), 8,20 – 8,03 (m, 3H), 7,84 – 7,70 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 2H), 7,35 – 7,21 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,96 – 3,78 (m, 2H), 3,72 – 3,30 (m, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,37 – 2,21 (m, 1H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 474,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	10
389	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)propil)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 – 8,39 (m, 2H), 8,26 – 8,02 (m, 2H), 7,70 – 7,62 (m, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54 – 3,39 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,68 – 2,54 (m, 1H), 2,41 – 2,17 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 475,1.	RP HPLC (modificador TFA)	6

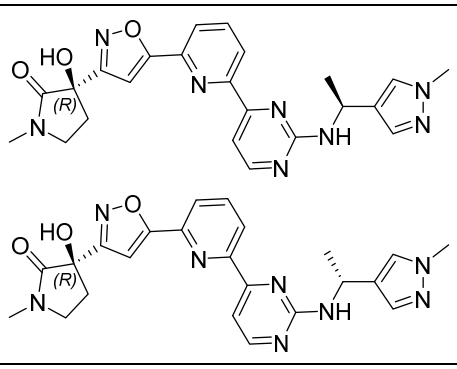
390	 (3*R*)-3-(3-(6-(2-((Ciclopropil(piridin-2-il)metil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 – 8,49 (m, 1H), 8,49 – 8,39 (m, 1H), 8,38 – 8,23 (m, 1H), 8,21 – 8,04 (m, 2H), 7,91 – 7,79 (m, 1H), 7,81 – 7,70 (m, 1H), 7,67 – 7,46 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 1H), 7,14 – 6,98 (m, 1H), 6,85 – 6,74 (m, 1H), 4,65 – 4,45 (m, 1H), 3,54 – 3,34 (m, 2H), 3,23 (s, 1H), 3,18 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 1,30 – 1,13 (m, 1H), 0,63 – 0,49 (m, 1H), 0,49 – 0,36 (m, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 484,4.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	9
391	 (3*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(1-Etil-1*H*-pirazol-3-il)propil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol- 5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 – 8,42 (m, 2H), 8,21 – 8,06 (m, 2H), 7,84 – 7,59 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,52 – 3,39 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 1,98 – 1,77 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,3 Hz,	RP HPLC (modificador TFA)	8

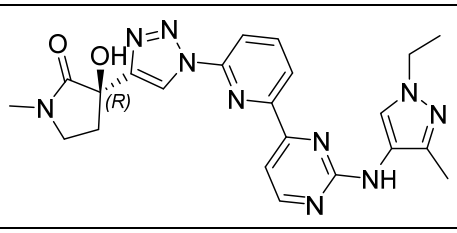
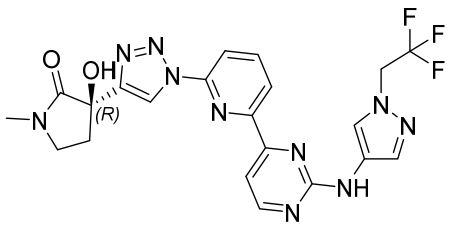
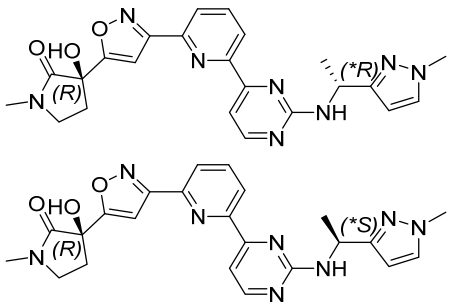
		3H), 0,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). LCMS (ESI⁺): m/z = 489,3.		
392	 (3*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((1-(4-metoxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,56 – 8,39 (m, 1H), 8,26 – 8,04 (m, 2H), 7,76 – 7,60 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,34 – 5,21 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,54 – 3,37 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,39 – 2,24 (m, 1H), 1,58 – 1,40 (m, 3H). LCMS (ESI⁺): m/z = 491,3.	RP HPLC (modificador TFA)	7
393	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*R*)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,55 – 8,48 (m, 2H), 8,45 (dd, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 8,19 – 8,05 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,50 (m, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,55 – 3,39 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,37 – 2,20 (m, 1H), 1,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ESI⁺): m/z = 497,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	10

394	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 – 8,47 (m, 2H), 8,47 – 8,37 (m, 1H), 8,17 – 8,02 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,61 – 7,46 (m, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,52 – 3,37 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 2,40 – 2,13 (m, 1H), 1,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 497,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	11
395	 (3*R*)-3-(3-(6-(2-((1-([1,2,4]Triazolo[4,3-*a*]pirimidin-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 – 9,28 (m, 1H), 8,87 – 8,75 (m, 1H), 8,60 – 8,46 (m, 1H), 8,18 – 8,01 (m, 2H), 7,93 – 7,76 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,61 – 5,44 (m, 1H), 3,51 – 3,37 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 1H), 1,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 499,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	12

396	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*R*)-2-(Dimetilamino)-1-feniletil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 – 8,11 (m, 2H), 8,11 – 7,99 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,88 – 5,56 (m, 1H), 3,66 – 3,34 (m, 2H), 2,96 – 2,88 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,38 – 2,17 (m, 1H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 500,4.	RP HPLC (modificador TFA)	6
397	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(((*S*)-2-(Dimetilamino)-1-feniletil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (401 MHz, DMSO-d_6) δ 9,55 – 9,20 (m, 1H), 8,63 – 8,54 (m, 1H), 8,54 – 8,36 (m, 2H), 8,24 – 8,10 (m, 2H), 8,10 – 7,97 (m, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,88 – 3,37 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 6H), 2,85 (s, 3H), 2,68 – 2,54 (m, 1H), 2,38 – 2,20 (m, 1H). LCMS (ESI$^+$): m/z = 500,6.	RP HPLC (modificador TFA)	6

398	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-1*H*-imidazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 – 8,96 (m, 1H), 8,68 – 8,63 (m, 1H), 8,38 – 8,33 (m, 1H), 8,28 – 8,21 (m, 2H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 7,67 – 7,59 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 – 6,67 (m, 1H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 3,04 – 2,99 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 433,1.	RP HPLC (modificador TFA)	23
399	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(2-fluoroetil)-1*H*-imidazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,78 – 8,72 (m, 1H), 8,59 – 8,51 (m, 1H), 8,50 – 8,46 (m, 1H), 8,23 – 8,17 (m, 2H), 7,99 – 7,95 (m, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,81 – 4,76 (m, 1H), 4,58 – 4,53 (m, 1H), 4,52 – 4,46 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,34 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 465,2.	RP HPLC (modificador TFA)	26

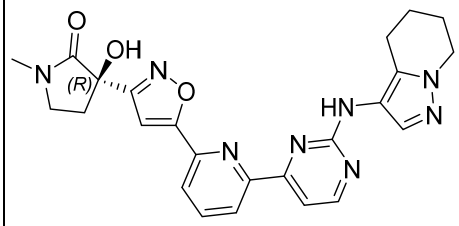
400 y 401	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-(((*S*)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin- 4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona y (*S*)-3-hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-(((*S*) -1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona	Ejemplo 400: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,48 (m, 1H), 8,47 - 8,37 (m, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,34 - 5,17 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,51 - 3,38 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 461,2. Ejemplo 401: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 - 8,48 (m, 1H), 8,47 - 8,38 (m, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,35 - 5,16 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,50 - 3,37 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,75 - 2,67 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 461,2.	FCC (DCM/MeOH) después SFC (columna DAICEL CHIRALCEL OJ, 10 µm, 250 x 30 mm; 35 % (v/v) EtOH (que contiene 0,1 % de NH_3 en H_2O)/CO_2)). El primer pico de elución se designó Ejemplo 400 y el segundo pico de elución se designó Ejemplo 401.	Ej. 400: 26; Ej. 401: 28

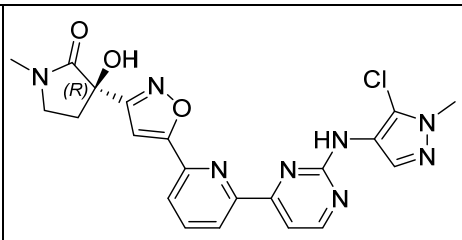
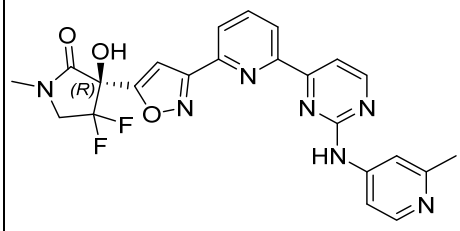
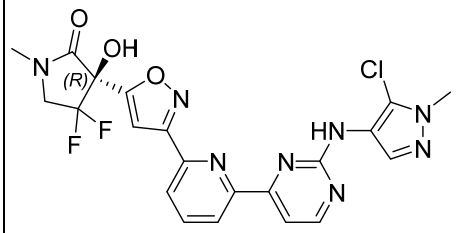
402	 (*R*)-3-(1-(6-(2-((1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1*H*- 1,2,3-triazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d*$_4$) δ 8,98 (s, 1H), 8,58 – 8,49 (m, 2H), 8,36 – 8,24 (m, 2H), 7,98 – 7,91 (m, 2H), 4,24 – 4,15 (m, 2H), 3,69 – 3,60 (m, 2H), 3,01 – 2,92 (m, 4H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,54 – 1,48 (m, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 461,2.	RP HPLC (modificador TFA)	25
403	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(1-(6-(2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d*$_4$) δ 8,98 (s, 1H), 8,65 – 8,59 (m, 1H), 8,59 – 8,50 (m, 1H), 8,33 – 8,16 (m, 3H), 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 3,71 – 3,57 (m, 3H), 2,99 (s, 5H), 2,51 – 2,41 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 501,1.	RP HPLC (modificador TFA)	6
404 y 405	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona y (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((* S)-1-(1-metil-1*H*-pirazol-	Ejemplo 404: LCMS (ESI$^+$): Masa calculada para $C_{23}H_{24}N_8O_3$ 460,2 m/z, encontrada 461,0. Ejemplo 405: LCMS (ESI$^+$): Masa calculada para $C_{23}H_{24}N_8O_3$ 460,2 m/z, encontrada 461,0. [M+H]+.	SFC prep. (fase estacionaria: Chiralcel OJ-H 5 µm 250 x 21 mm, Fase móvil: 25 % de metanol, 75 % de CO_2). El Ejemplo 404 fue el primer pico de elución y el ejemplo 405	Ej. 404: 18 Ej. 405: 18

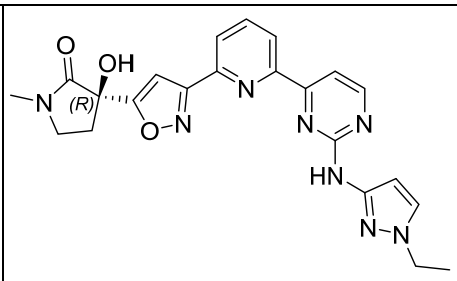
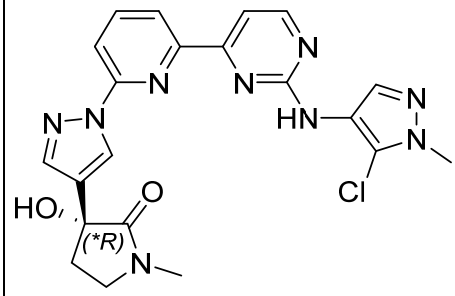
	3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona		fue el segundo pico de elución.	

Los compuestos mostrados en la Tabla 6 se prepararon de manera análoga a (*R*)-3-(5-(6-(2-((1-etil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Ejemplo 91) usando la amina apropiada en lugar de 1-etil-1*H*-pirazol-4-amina y la sulfona apropiada en lugar de (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-[5-[6-(2-metilsulfonilpirimidin-4-il)-2-piridil]isoxazol-3-il]pirrolidin-2-ona. Los métodos de purificación se anotan en la tabla.

Tabla 6:

Ej.	Estructura Nombre	Datos analíticos	Condiciones de purificación	Producción (%)
406	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(5-(6-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,46 (dd, *J* = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 3,43 – 3,39 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,71 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,29 – 2,24 (m, 2H), 2,00 – 1,95 (m, 3H), 1,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,25 (s, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 473,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	10

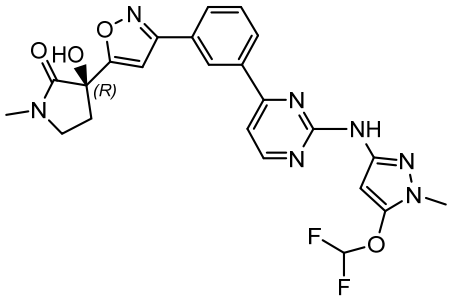
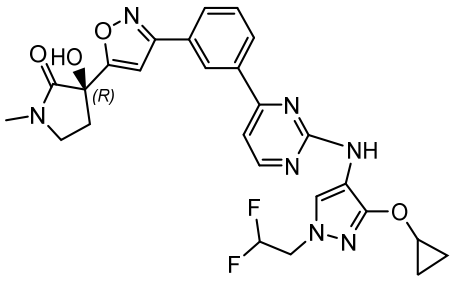
407	 (*R*)-3-(5-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-3 -il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,39 – 8,31 (m, 1H), 8,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 1H), 7,81 – 7,75 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,50 – 3,44 (m, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,75 – 2,68 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 467,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	32
408	 (*R*)-4,4-Difluoro-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((2-metilpiridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,47 (s, 1H), 8,97 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,57 – 8,55 (m, 1H), 8,55 – 8,53 (m, 1H), 8,30 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,29 – 8,26 (m, 2H), 8,17 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,04 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 480,2.	RP HPLC (modificador TFA)	24
409	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxail)zol -5-il)-4,4-difluoro-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 – 8,18 (m, 1H), 8,18 – 8,16 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,03 (t, *J* = 12,9, 11,6 Hz, 3H), 3,84 (s, 1H), 2,97 (s, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 503,1.	RP HPLC (modificador TFA)	24

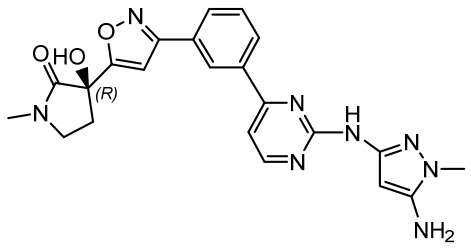
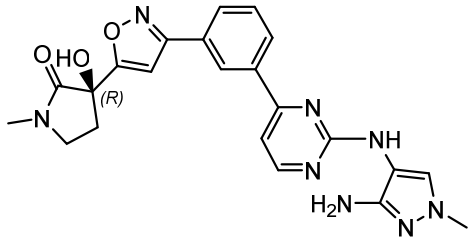
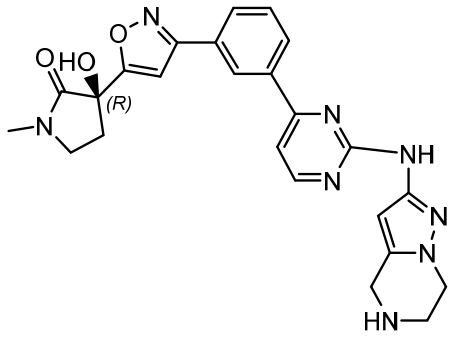
410	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((1-Etil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, *J* = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 8,21 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,53 – 3,48 (m, 1H), 3,48 – 3,44 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,66 – 2,60 (m, 1H), 2,34 – 2,27 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 447,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	21
411	 (*R)-3-(1-(6-(2-((5-Cloro-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)-1H -pirazol-4-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (br s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,26 - 8,13 (m, 2H), 8,09 - 7,98 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,76 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,47 - 3,38 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 466,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	11

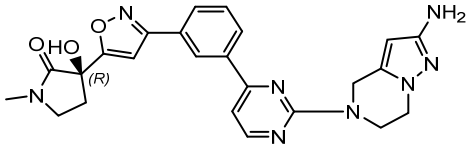
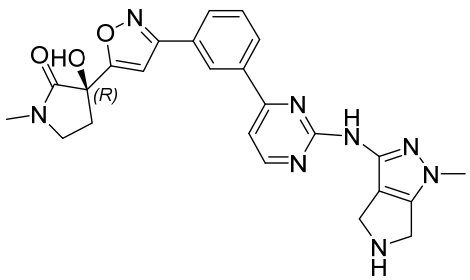
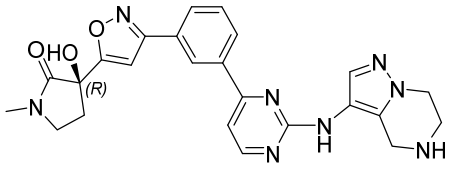
Los compuestos mostrados en la Tabla 7 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 15 usando el cloruro de pirimidinilo apropiado en la Etapa A y las aminas apropiadas en la Etapa B en lugar de 2,4-dicloropirimidina en la Etapa A y 6,7-dihidro-

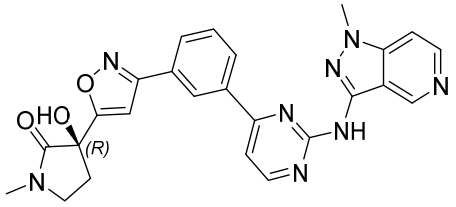
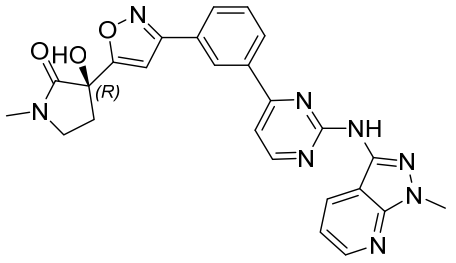
5*H*- pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina en la Etapa B. Los métodos de purificación final se indican en la tabla.

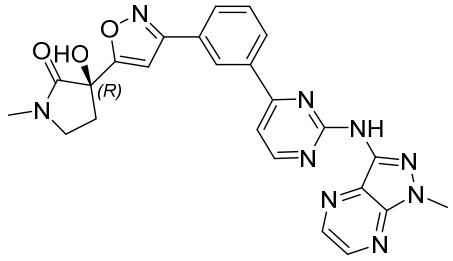
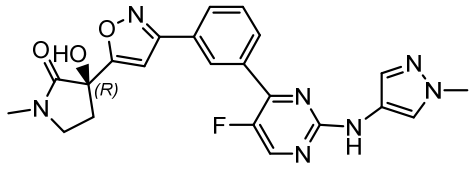
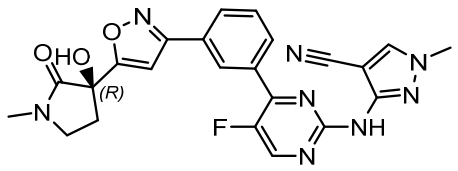
Tabla 7:

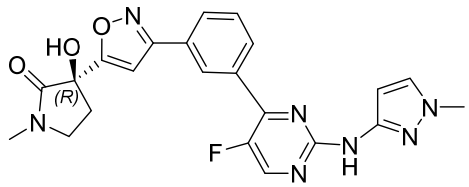
Ej.	Estructura / Nombre	Datos analíticos	Condiciones de purificación	Producción (%)
412	 (*R*)-3-(3-(3-(2-((5-(Difluorometoxi)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,77 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,40 – 8,24 (m, 1H), 8,15 – 8,04 (m, 1H), 7,80 – 7,63 (m, 2H), 7,23 – 6,89 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 – 3,54 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,82 – 2,74 (m, 1H), 2,49 – 2,35 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 498,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	31
413	 (*R*)-3-(3-(3-(2-((3-ciclopropoxi-1-(2,2-difluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol -5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,40 – 6,06 (m, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 2H), 4,26 – 4,11 (m, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 – 2,67 (m, 1H), 2,52 – 2,35 (m, 1H), 0,86 –	RP HPLC (modificador TFA)	18

		0,69 (m, 4H). MS (ESI+): m/z = 538,5.		
414		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,72 – 8,63 (m, 2H), 8,33 – 8,23 (m, 1H), 8,09 – 7,98 (m, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,77 – 3,55 (m, 5H), 3,00 (s, 3H), 2,83 – 2,69 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H). MS (ESI+): m/z = 447,4.	RP HPLC (modificador TFA)	7
	(*R*)-3-(3-(3-(2-((5-Amino-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			
415		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,32 – 8,20 (m, 1H), 8,06 – 7,96 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 1H). MS (ESI+): m/z = 447,4.	RP HPLC (modificador TFA)	8
	(*R*)-3-(3-(3-(2-((3-Amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			
416		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,35 – 8,19 (m, 1H), 8,12 – 7,97 (m, 1H), 7,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 2H), 4,42 (dd, *J* = 6,5, 5,2 Hz, 2H), 3,86 (dd, *J* = 6,6, 5,2 Hz, 2H), 3,68 –	RP HPLC (modificador TFA)	14
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-			

	il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	3,52 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 472,6.		
417		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 – 8,57 (m, 1H), 8,57 – 8,46 (m, 1H), 8,29 – 8,17 (m, 1H), 8,05 – 7,89 (m, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,57 – 4,37 (m, 2H), 4,20 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,73 – 3,54 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,51 – 2,29 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 472,6.	RP HPLC (modificador TFA)	7
	(*R*)-3-(3-(3-(2-(2-Amino-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			
418		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,80-4,60 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,69 – 3,53 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,52 – 2,32 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 473,3.	RP HPLC (modificador TFA)	9
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-*c*]pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			
419		^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,02 – 7,94 (m, 1H),	RP HPLC (modificador NH_4OH)	12

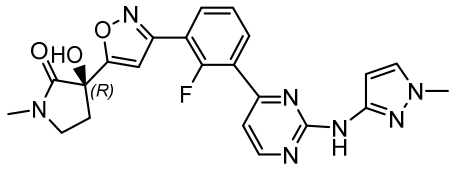
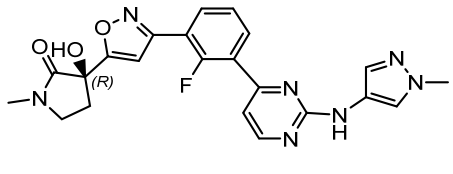
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,38 – 7,26 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,21 – 4,11 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2 H), 3,00 (s, 3H), 2,80 – 2,73 (m, 1H), 2,50 – 2,39 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 473,8.		
420		^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 9,87 – 9,78 (m, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,57 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 7,0, 0,8 Hz, 1H), 8,29 – 8,21 (m, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,0, 0,9 Hz, 1H), 8,04 – 7,99 (m, 1H), 7,71 – 7,58 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,71 – 3,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,81 – 2,75 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 483,3.	RP HPLC (modificador TFA)	
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((1-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)amino)pirimidin-4 -il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			9
421		^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,66 – 8,61 (m, 2H), 8,43 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,13 – 8,01 (m, 1H), 7,76 – 7,62 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 8,1, 4,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,68 – 3,54 (m, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,81 – 2,70	RP HPLC (modificador NH_4OH)	
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)amino)pirimidin-4 -il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			16

		(m, 1H), 2,51 – 2,36 (m, 1H). MS (ESI+): m/z = 483,3.		
422		^{1}H NMR (600 MHz, Metanol-d_4) δ 8,64 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,56 (dd, *J* = 3,0, 2,0 Hz, 2H), 8,52 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,24 – 8,17 (m, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,16 (s, 4H), 3,65 – 3,56 (m, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,49 – 2,39 (m, 1H). MS (ESI+): m/z = 483,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	3
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(3-(2-((1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]pirazin-3-il)amino)pirimidin-4 -il)fenil)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			
423		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 8,28 – 8,20 (m, 1H), 8,09 – 7,97 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,49 – 2,38 (m, 1H). MS (ESI+): m/z = 450,1.	RP HPLC (modificador TFA)	40
	(*R*)-3-(3-(3-(5-fluoro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			
424		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,65 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* =	RP HPLC (modificador NH_4OH)	10

	(*R*)-3-((5-fluoro-4-(3-(5-(3-hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)fenil)pirimidin-2-ilo)amino)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo	6,2 Hz, 2H), 8,06 – 7,98 (m, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,50 – 2,36 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 475,2.		
425		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 3,6, 1,6 Hz, 1H), 8,29 – 8,19 (m, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 6,70 – 6,63 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,67 – 3,53 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 450,3.	RP HPLC (modificador TFA)	22
	(*R*)-3-(3-(3-(5-fluoro-2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			

Los compuestos que se muestran a continuación en la Tabla 8 se prepararon de manera análoga a (*R*)-3-(3-(3-(2-((6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona (Ejemplo 15) usando 3-bromo-2-fluorobenzaldehído para la preparación del intermedio en lugar de 3-bromobenzaldehído para el Intermedio 11, y usando las aminas apropiadas en lugar de 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-amina.

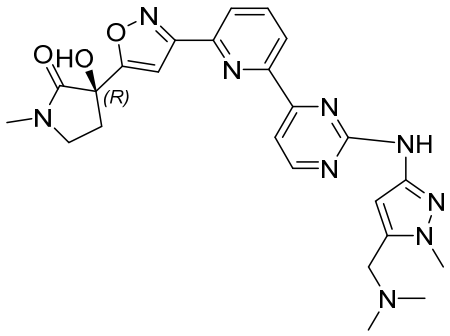
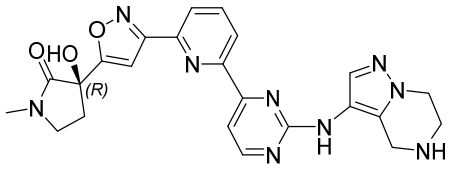
Tabla 8

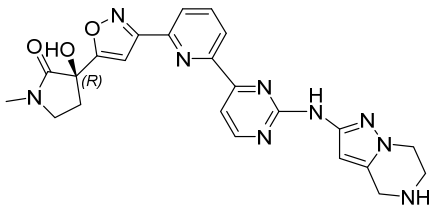
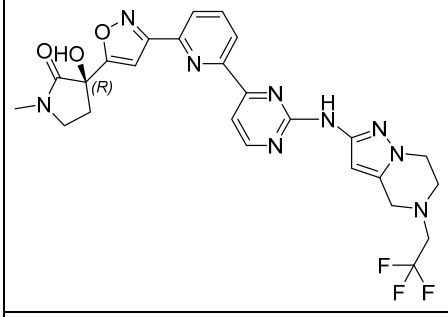
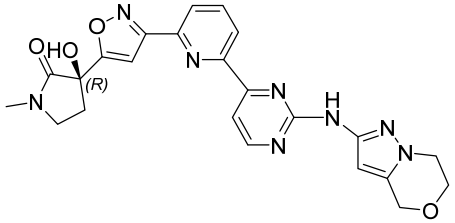
Ej.	Estructura / Nombre	Datos analíticos	Condiciones de purificación	Producción (%)
426		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,32 – 8,24 (m, 1H), 8,19 – 8,08 (m, 1H), 7,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,68 – 3,54 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,49 – 2,38 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 450,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	18
	(*R*)-3-(3-(2-fluoro-3-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			
427		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,25 – 8,13 (m, 1H), 8,11 – 8,02 (m, 1H), 7,99 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 6,95 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,67 – 3,54 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,82 – 2,71 (m, 1H), 2,50 – 2,37 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 450,3.	RP HPLC (modificador TFA)	10
	(*R*)-3-(3-(2-fluoro-3-(2-((1-metil-1*H*-pirazol-4-il)amino)pirimidin-4-il)fenil)isoxazol-5-il)- 3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			

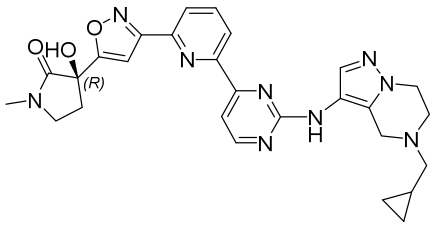
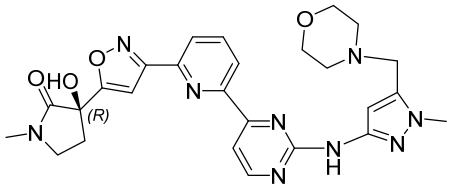
Los compuestos que se muestran a continuación en la Tabla 9 se prepararon de manera análoga a (*R*)-3-hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(oxetan-3-ilamino)pirimidin-4-il)

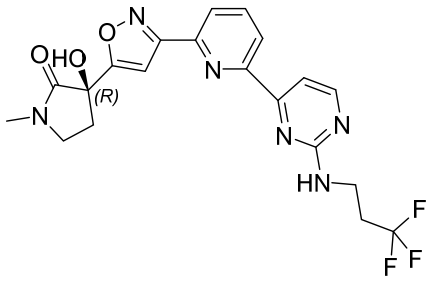
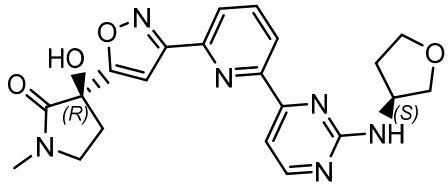
piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona (Ejemplo 66) usando las aminas apropiadas en lugar de oxetan-3-amina.

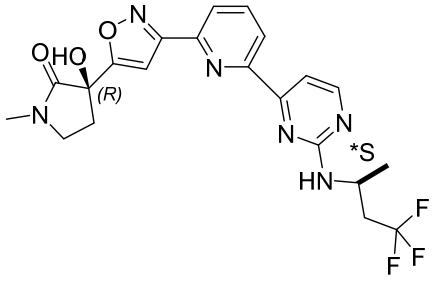
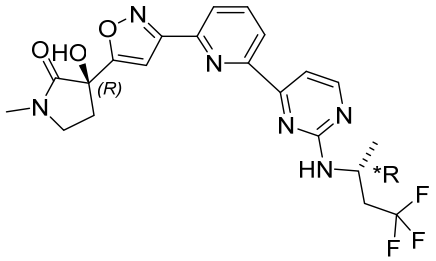
Tabla 9

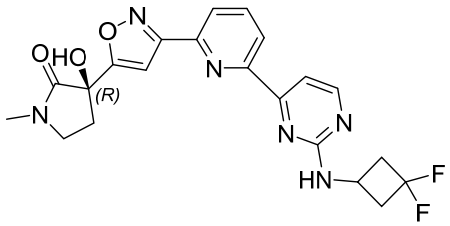
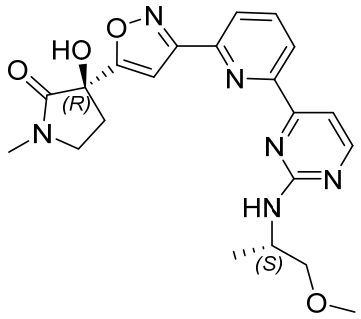
Ej.	Estructura	Datos analíticos	Condiciones de purificación	Producción (%)
428		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65 – 3,54 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,35 (s, 6H). MS (ESI$^+$): m/z = 490,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	7
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((5-((Dimetilamino)metil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2- il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			
429		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 – 8,41 (m, 2H), 8,16 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,66 – 3,56 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,83 – 2,75 (m, 1H), 2,49 – 2,40 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 475,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	72
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			

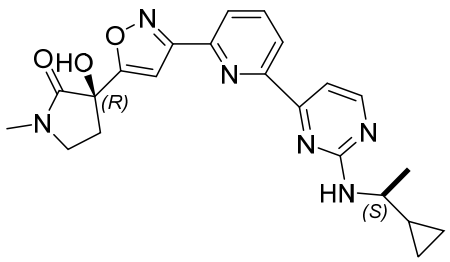
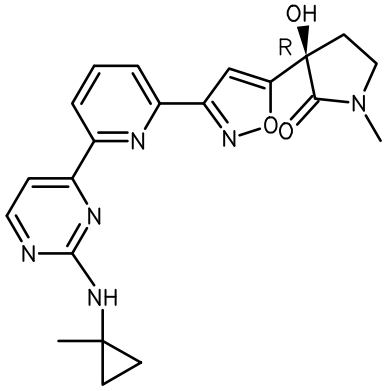
430		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,66 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,39 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,90 – 3,83 (m, 2H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,83 – 2,75 (m, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 475,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	88
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			
431		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 3,29 – 3,24 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,83 – 2,75 (m, 1H), 2,51 – 2,40 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 556,5.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	7
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((5-(2,2,2-trifluoroetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			
432		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz,	RP HPLC (modificador NH_4OH)	6

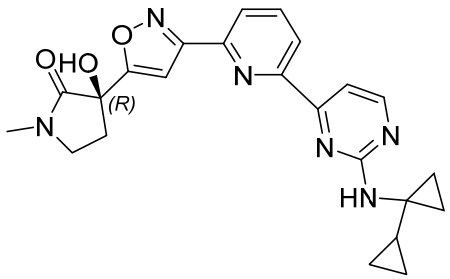
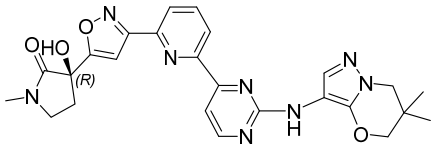
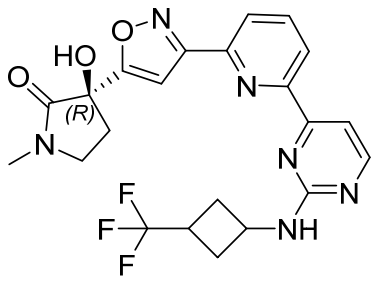
		1H), 8,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,18 (dd, *J* = 7,1, 3,9 Hz, 4H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,52 – 2,39 (m, 1H). MS (ESI⁺): m/z = 475,4.		
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((6,7-Dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)amino)pirimidin-4- il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			
433		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,20 – 8,13 (m, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,19 – 3,12 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,50 – 2,41 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 0,72 – 0,60 (m, 2H), 0,34 – 0,21 (m, 2H). MS (ESI⁺): m/z = 528,6.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	17
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((5-(Ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-3-il)amino)pirimidin-4 -il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			
434		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,65 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,1, 7,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 5,3, 3,0 Hz, 1H),	RP HPLC (modificador TFA)	17
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metil-5-(morfolinometil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			

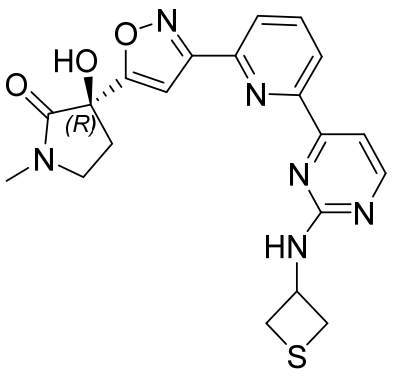
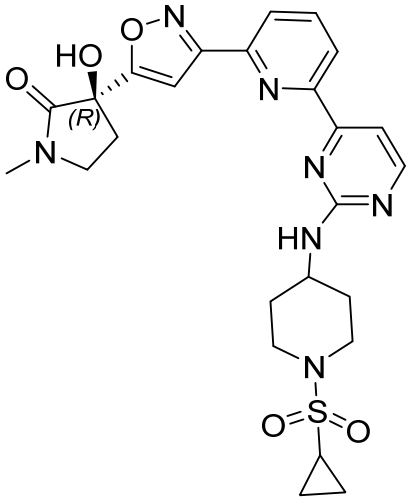
		7,22 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,11 – 3,80 (m, 7H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 3,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H). MS (ESI⁺): m/z = 532,4.		
435		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,65 – 3,54 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 2H), 2,50 – 2,36 (m, 1H). MS (ESI⁺): m/z = 449,2.	Producto sólido aislado por filtración.	98
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((3,3,3-trifluoropropil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)pirrolidin-2-ona			
436		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,71 – 4,62 (m, 1H), 4,14 – 3,97 (m, 2H), 3,95 – 3,88 (m, 1H), 3,78 (dd, *J* = 9,0, 3,9 Hz, 1H), 3,68 – 3,55 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,86 – 2,76 (m, 1H),	Producto sólido aislado por filtración.	84
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)pirrolidin-2-ona			

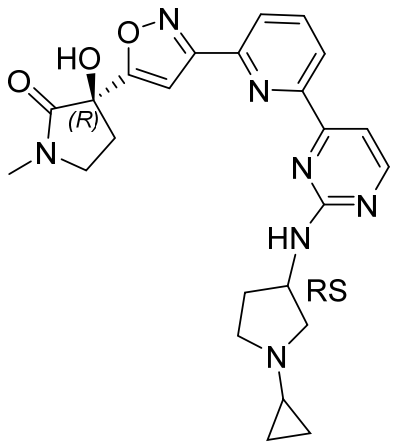
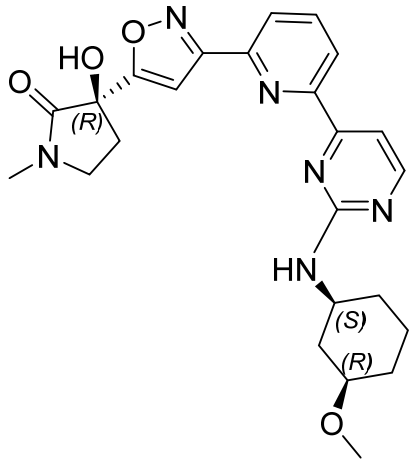
		2,52 – 2,33 (m, 2H), 2,11 – 1,99 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 423,2.		
437		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,40 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,72 – 2,64 (m, 1H), 2,64 – 2,49 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 463,2.	Purificado con SFC: el primer pico de elución	28
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S)-4,4,4-trifluorobutan-2-il)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			
438		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,66 – 4,55 (m, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,85 – 2,76 (m, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,49 – 2,38 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 463,2.	Purificado con SFC: el segundo pico de elución	39
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R)-4,4,4-trifluorobutan-2-il)amino)pirimidin-4-il) piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			

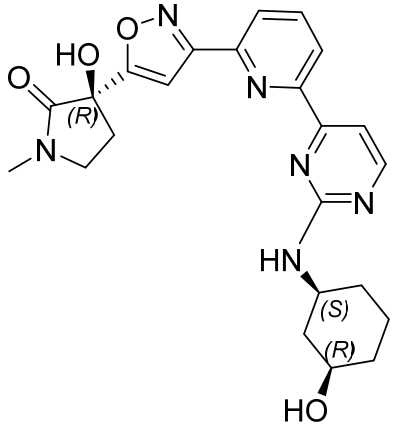
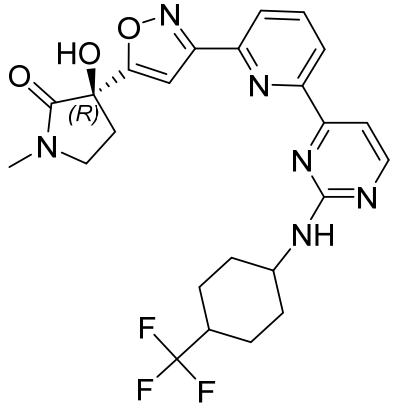
439		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,47 – 4,33 (m, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,50 – 2,38 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 443,1.	Producto sólido aislado por filtración.	89
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((3,3-Difluorociclobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1- metilpirrolidin-2-ona			
440		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,52 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 3H), 3,53 – 3,45 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,52 – 2,37 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 452,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	58
	(*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-metoxipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5 -il)-1-metilpirrolidin-2-ona			

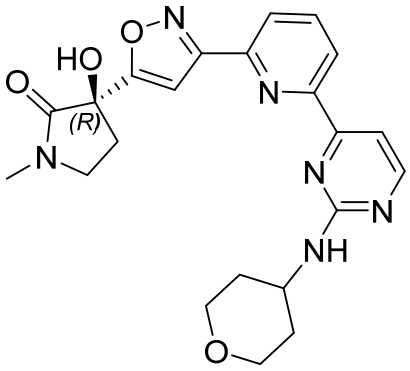
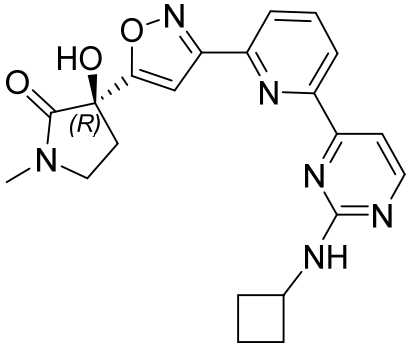
441		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,71 – 3,57 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,13 – 1,01 (m, 1H), 0,66 – 0,41 (m, 3H), 0,36 – 0,19 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 421,2.	Producto sólido aislado por filtración.	82
	(*R*)-3-(3-(6-(2-(((*S*)-1-ciclopropiletil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona			
442		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,69 – 3,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,52 – 2,38 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 0,92 – 0,83 (m, 2H), 0,83 – 0,75 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 407,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	11
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-metilciclopropil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidina -2-ona			

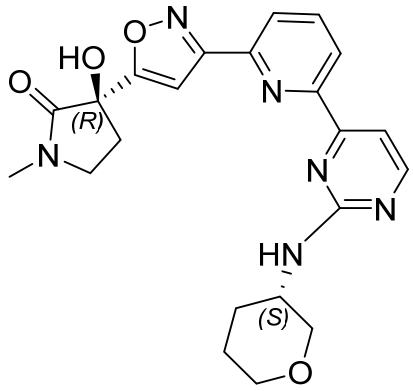
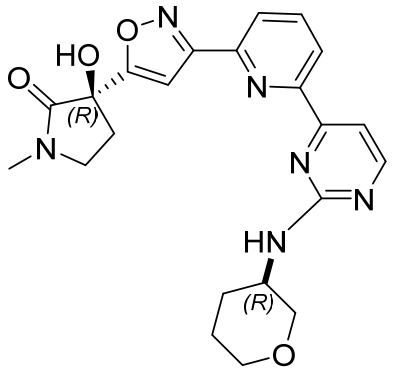
443	 (*R*)-3-(3-(6-(2-([1,1'-Bi(ciclopropan)]-1-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il) -3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,65 – 4,54 (m, 1H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 1H), 1,68 – 1,55 (m, 1H), 0,87 – 0,69 (m, 4H), 0,52 – 0,39 (m, 2H), 0,34 – 0,25 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 503,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	12
444	 (*R*)-3-(3-(6-(2-((6,6-Dimetil-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazin-3-il) amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 – 8,40 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,68 – 3,56 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,52 – 2,38 (m, 1H), 1,19 (s, 6H). MS (ESI$^+$): m/z = 503,2.	RP HPLC (modificador TFA)	4
445		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,36 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,06	Producto sólido aislado por filtración.	87

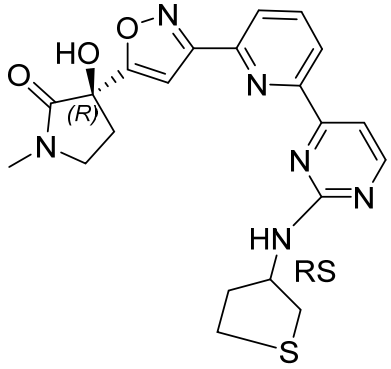
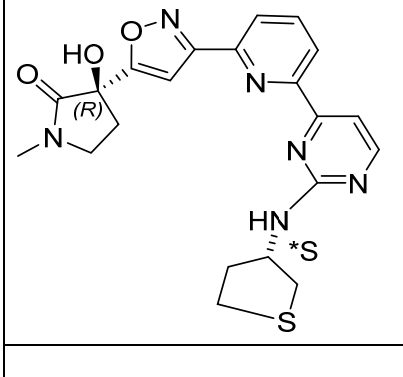
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((3-(trifluorometil)ciclobutil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	(s, 1H), 4,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H),4,52 - 4,40 (m, 1H), 3,52 – 3,42 (m, 2H), 3,00 – 2,91 (m, 1H), 2,88 (s, 4H), 2,71 – 2,63 (m, 1H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,36 – 2,28 (m, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 475,1.		
446		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,44 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,96 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,43 – 5,19 (m, 1H), 3,58 – 3,41 (m, 4H), 3,35 – 3,26 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,72 – 2,61 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 425,1.	RP HPLC (modificador TFA)	30
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(tietan-3-ilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			
447		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,83 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,68 – 3,53 (m, 2H), 3,15 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,48	RP HPLC (modificador TFA)	28
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(Ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-			

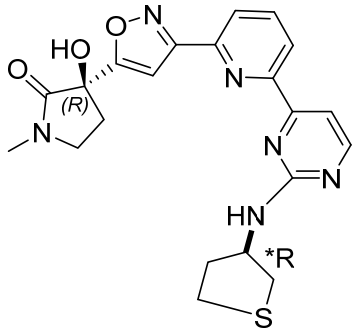
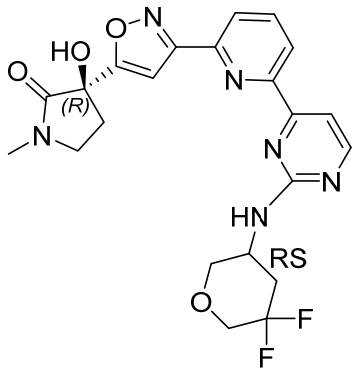
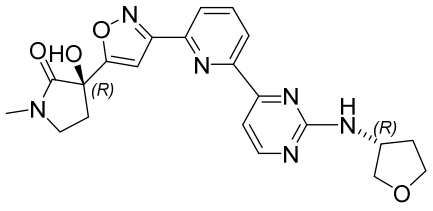
	il)isoxazol-5-il)-3 -hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	– 2,40 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,83 – 1,72 (m, 2H), 1,16 – 1,04 (m, 4H). MS (ESI⁺): m/z = 540,2.		
448	 (3*R*)-3-(3-(6-(2-((1-ciclopropilpirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi- 1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 2,99 (s, 4H), 2,85 – 2,71 (m, 3H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 1,87 – 1,80 (m, 2H), 0,56 – 0,45 (m, 4H). MS (ESI⁺): m/z = 462,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	16
449	 (*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((1*S*,3*R*)-3-metoxiciclohexil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,67 – 3,53 (m, 2H), 3,42 (s, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,51 – 2,38 (m, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,52 – 1,26 (m, 4H). MS (ESI⁺): m/z = 462,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	36

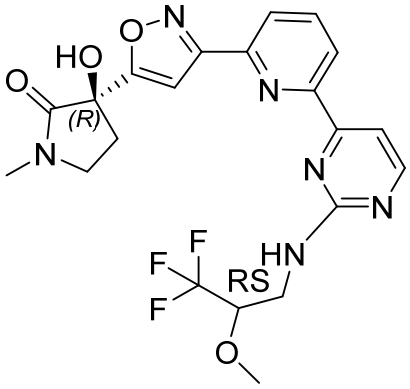
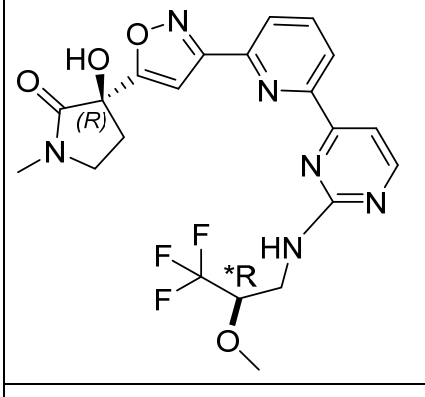
450		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,50 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,42 – 2,34 (m, 1H), 2,01 (dd, J = 30,2, 12,1 Hz, 2H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,47 (q, J = 12,9 Hz, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 451,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	27
	(*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclohexil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona			
451		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 – 8,49 (m, 1H), 8,49 – 8,39 (m, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 1H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,78 (ddd, J = 13,5, 7,1, 4,8 Hz, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,92 – 1,68 (m, 6H). MS (ESI$^+$): m/z = 503,2.	Producto sólido aislado por filtración	85
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((4-(trifluorometil)ciclohexil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			

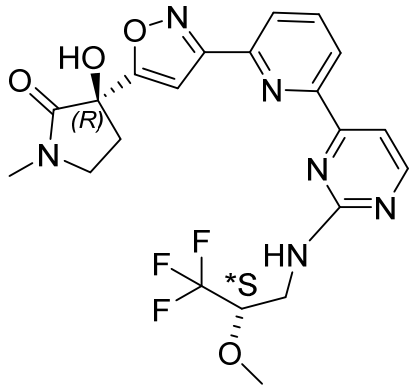
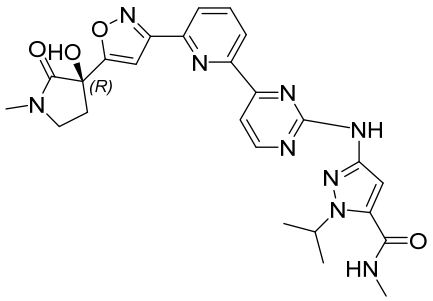
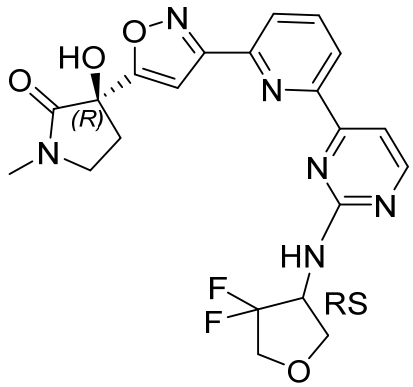
452	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 – 8,51 (m, 1H), 8,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,68 – 3,57 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,52 – 2,40 (m, 1H), 2,07 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,75 – 1,61 (m, 2H).	Producto sólido aislado por filtración	65
453	 (*R*)-3-(3-(6-(2-(Ciclobutilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 – 8,49 (m, 1H), 8,49 – 8,39 (m, 1H), 8,18 – 8,11 (m, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,78 (ddd, *J* = 13,5, 7,1, 4,8 Hz, 1H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 1,92 – 1,68 (m, 6H). MS (ESI$^+$): m/z = 407,2.	Producto sólido aislado por filtración	97

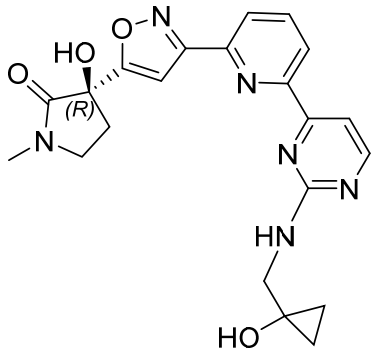
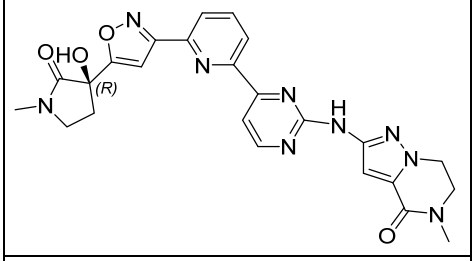
454		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 2H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 3H), 3,33 – 3,27 (m, 1H), 2,90 (s, 4H), 2,76 – 2,67 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,73 – 1,61 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 437,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	80
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			
455		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,97 (t, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 2H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 3,57 – 3,44 (m, 3H), 3,33 – 3,27 (m, 1H), 2,90 (s, 4H), 2,76 – 2,67 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,73 – 1,61 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 437,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	80
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			

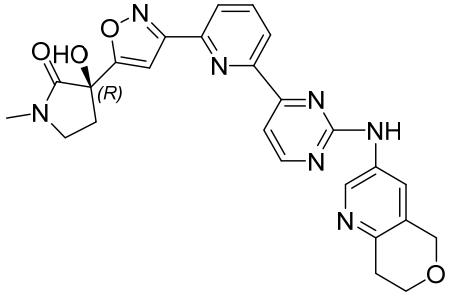
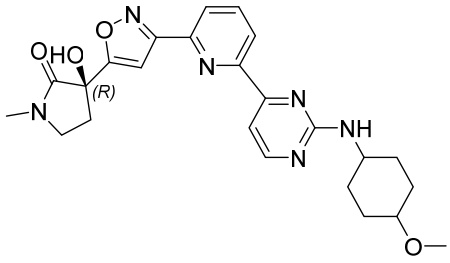
456	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((tetrahidrotiofen-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 3,66 – 3,50 (m, 2H), 3,24 (dd, *J* = 10,8, 5,7 Hz, 1H), 3,04 – 2,95 (m, 5H), 2,85 (dd, *J* = 10,8, 5,5 Hz, 1H), 2,83 – 2,75 (m, 1H), 2,49 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,14 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 439,1.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	42
457	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((**S*)-tetrahidrotiofen-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,41 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 5H), 2,80 – 2,66 (m, 2H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,20 – 2,01 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 439,1.	El ejemplo 456 se separó por SFC: El primer pico de elución se designó Ejemplo 457 y el segundo pico de elución se designó Ejemplo 458.	17

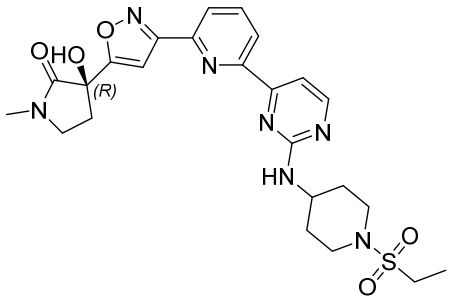
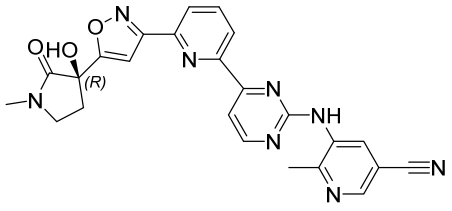
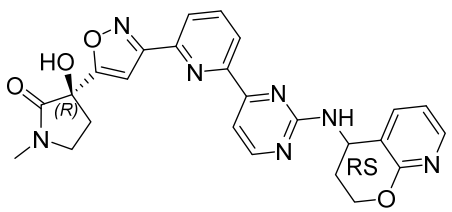
458	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R)-tetrahidrotiofen-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il) isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,68 – 3,53 (m, 2H), 3,24 (dd, *J* = 10,7, 5,6 Hz, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 5H), 2,92 – 2,73 (m, 2H), 2,50 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,10 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 439,1.	El ejemplo 456 se separó por SFC: El primer pico de elución se designó Ejemplo 457 y el segundo pico de elución se designó Ejemplo 458.	17
459	 (3*R*)-3-(3-(6-(2-((5,5-Difluorotetrahidro-2*H*-piran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-ilo)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 – 8,42 (m, 2H), 8,19 – 8,11 (m, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,08 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,90 – 3,82 (m, 1H), 3,73 – 3,59 (m, 3H), 3,50 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,52 – 2,40 (m, 1H), 2,26 – 2,12 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 473,2.	RP HPLC (modificador TFA)	47
460		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,53 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* =	Producto sólido aislado por filtración	72

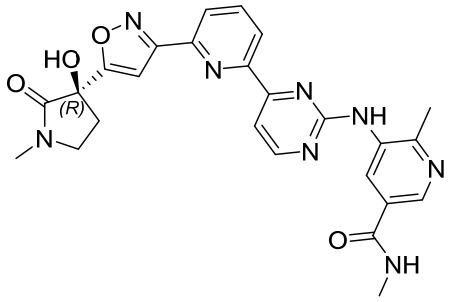
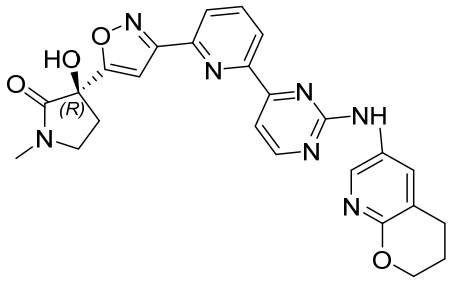
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol -5-il)pirrolidin-2-ona	7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,14 – 3,98 (m, 2H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 3,78 (dd, *J* = 9,0, 3,9 Hz, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,51 – 2,32 (m, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z =423,1.		
461	 (3*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,60 – 8,44 (m, 2H), 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,13 – 3,90 (m, 2H), 3,67 – 3,53 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,48 – 2,38 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 479,1.	Producto sólido aislado por filtración	47
462	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((*R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)amino)pirimidin-4-il)	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,56 – 8,45 (m, 2H), 8,15 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,12 – 3,90 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,51 – 2,36 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 479,1.	SFC del Ejemplo 461: El primer pico de elución se designó Ejemplo 462 y el segundo pico de elución se designó	20

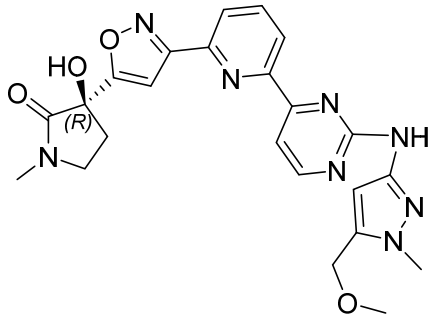
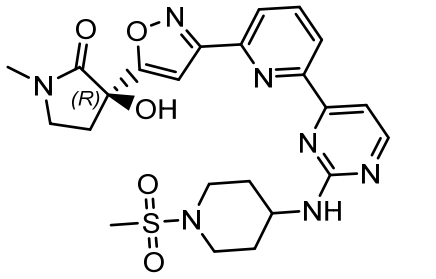
	piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona		Ejemplo 463.	
463	 (*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-(((**S*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 – 8,41 (m, 2H), 8,16 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,13 – 3,89 (m, 2H), 3,68 – 3,51 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,52 – 2,34 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 479,1.	SFC del Ejemplo 461: El primer pico de elución se designó Ejemplo 462 y el segundo pico de elución se designó Ejemplo 463.	20
464	 (*R*)-3-((4-(6-(5-(3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-1-isopropil-*N*-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida	^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,66 – 8,51 (m, 2H), 8,20 – 8,12 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,56 – 5,34 (m, 1H), 3,70 – 3,52 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). MS (ESI$^+$): m/z = 518,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH) y SFC	6
465		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,06 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,05 (dd, *J* = 14,7, 7,3 Hz, 1H),	RP HPLC (modificador NH_4OH)	15

	(3*R*)-3-(3-(6-(2-((4,4-Difluorotetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3- hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	4,50 – 4,38 (m, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 1H), 3,96 (dt, *J* = 17,3, 11,3 Hz, 1H), 3,90 – 3,78 (m, 1H), 3,64 – 3,47 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 2,48 – 2,33 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 459,1.		
466		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,49 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,05 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 0,80 – 0,68 (m, 4H). MS (ESI$^+$): m/z = 423,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	4
	(*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-(((1-hidroxiciclopropil)metil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1 -metilpirrolidin-2-ona			
467		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,66 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,3, 5,3 Hz, 2H), 3,89 (dd, *J* = 7,1, 5,5 Hz, 2H), 3,67 – 3,53 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m,	RP HPLC (modificador TFA)	17
	(*R*)-2-((4-(6-(5-(3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-5-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona			

		1H). MS (ESI$^+$): m/z = 502,5.		
468		^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,12 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,63 – 3,51 (m, 2H), 3,11 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,50 – 2,26 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 486,4.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	20
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((7,8-Dihidro-5*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			
469		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,47 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,68 – 3,49 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,49 – 2,33 (m, 1H), 2,23 – 2,03 (m, 4H), 1,51 – 1,27 (m, 4H). MS (ESI$^+$): m/z = 465,3.	RP HPLC (modificador TFA)	35
	(*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((4-metoxiciclohexil)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona			

470		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,51 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,86 – 3,76 (m, 2H), 3,67 – 3,55 (m, 2H), 3,18 – 3,04 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,51 – 2,40 (m, 1H), 2,18 (dd, J = 13,2, 3,7 Hz, 2H), 1,75 – 1,59 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI$^+$): m/z = 528,2.	Producto sólido aislado por filtración	44
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((1-(Etilsulfonil)piperidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-3 -hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			
471		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,80 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,68 – 3,59 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,50 – 2,38 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 469,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	7
	(*R*)-5-((4-(6-(5-(3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-6-metilnicotinonitrilo			
472		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 – 8,47 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,10 – 7,98 (m,	RP HPLC (modificador NH_4OH)	17

	(3*R*)-3-(3-(6-(2-((3,4-Dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona	2H), 7,89 – 7,76 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 5,60 – 5,46 (m, 1H), 4,58 – 4,44 (m, 2H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,84 – 2,71 (m, 1H), 2,52 – 2,41 (m, 1H), 2,40 – 2,24 (m, 2H). MS (ESI^+): m/z = 487,2.		
473		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 9,37 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 8,72 (dd, *J* = 3,6, 1,6 Hz, 2H), 8,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,9, 6,6 Hz, 2H), 7,21 (dd, *J* = 2,7, 0,8 Hz, 1H), 3,68 – 3,52 (m, 2H), 3,07 – 2,97 (m, 6H), 2,84 – 2,75 (m, 4H), 2,51 – 2,40 (m, 1H). MS (ESI^+): m/z = 501,5.	RP HPLC (modificador TFA)	21
	(*R*)-5-((4-(6-(5-(3-Hidroxi-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)isoxazol-3-il)piridin-2-il)pirimidin-2-il)amino)-N,6-dimetilnicotinamida			
474		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,81 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,24 – 8,15 (m, 2H), 8,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,61 – 4,52 (m, 2H), 3,70 – 3,56 (m, 2H), 3,00 (s, 5H), 2,86 – 2,74 (m, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 2H).	RP HPLC (modificador NH_4OH)	4
	(*R*)-3-(3-(6-(2-((3,4-Dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]piridin-6-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2 -il)isoxazol-5-il)-3-hidroxi-1-metilpirrolidin-2-ona			

		MS (ESI$^+$): m/z = 486,5.		
475		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 8,31 – 8,14 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,53 (dddd, J = 25,9, 9,9, 7,9, 5,3 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,69 (ddd, J = 13,0, 7,6, 4,9 Hz, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H). MS (ESI$^+$): m/z = 477,3.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	41
	(*R*)-3-Hidroxi-3-(3-(6-(2-((5-(metoximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)-1-metilpirrolidin-2-ona			
476		^{1}H NMR (500 MHz, Metanol-d_4) δ 8,57 – 8,43 (m, 2H), 8,15 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,77 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,65 – 3,59 (m, 2H), 2,99 (s, 5H), 2,90 (s, 3H), 2,83 – 2,75 (m, 1H), 2,49 – 2,39 (m, 1H), 2,20 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,82 – 1,65 (m, 2H). MS (ESI$^+$): m/z = 514,2.	RP HPLC (modificador NH_4OH)	7
	(*R*)-3-Hidroxi-1-metil-3-(3-(6-(2-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)amino)pirimidin-4-il)piridin-2-il)isoxazol-5-il)pirrolidin-2-ona			

Los compuestos de la presente descripción se probaron en ensayos biológicos. Los resultados de los ensayos se presentan en la Tabla 10 a continuación, que se titula Resultados de los ensayos biológicos.

Ensayo 1: Inhibición de la actividad de autofosforilación de la cinasa inductora de NF-kappaB humana recombinante (NIK/MAP3K14) (AlphaScreen™)

Se midió la actividad de autofosforilación de NIK/MAP3K14 utilizando el formato AlphaScreen™ (αscreen) (Perkin Elmer). Todos los compuestos evaluados se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se realizaron diluciones adicionales en tampones de ensayo. La concentración final de DMSO fue 0,7 % (v/v) en los ensayos. El regulador de ensayo fue Tris 50 mM pH 7,5 que contenía EGTA (ácido etilenglicoltetraacético) 1 mM, DTT (ditiotreitol) 1 mM, Na_3VO_4 0,1 mM, $MgCl_2$ 5 mM y Tween® 20 al 0,01 %. Los ensayos se llevaron a cabo en 384 pocillos Proxiplates (Perkin Elmer). Las incubaciones consistieron en el compuesto, 5 µM de adenosina-5'-trifosfato (ATP) y 1 nM de NIK/MAP3K14. Las incubaciones se iniciaron mediante la adición de enzima NIK/MAP3K14 etiquetada con GST, se llevaron a cabo por 2 h a 25 °C y se terminaron por adición de regulador de detención que contenía anticuerpo antifosfo-IKK Ser176/180. Se añadieron perlas de aceptor de proteína A y de donante de glutatión antes de la lectura mediante un lector de placas EnVision Multilabel (Perkin Elmer). La señal obtenida en los pozos se normalizó usando controles altos (actividad de enzima total, 0,7 % DMSO) y bajos (sin actividad de enzima, 0,7 % DMSO, sin ATP). Las IC_{50} se determinaron ajustando una curva sigmoide a % de inhibición de control versus la concentración de compuesto Log_{10}.

Ensayo 2: Efecto de los compuestos sobre los niveles de p-IKKa en células L363 (mieloma múltiple con translocación de NIK)

Todos los compuestos ensayados se disolvieron y diluyeron en serie en DMSO, en una dilución 1:3 durante 11 puntos en una placa compatible con Echo. 100 % DMSO se añadió a las columnas 12 y 24 de la placa para servir como controles de señal alto y bajo. Esta placa de compuesto se utilizó para manchar 20 nl de compuesto o DMSO en una placa TC de 384 pocillos Greiner (781080). La concentración final de DMSO fue 0,3 % (v/v) en los ensayos celulares. Las células L363 humanas (ATCC) se cultivaron en medio RPMI1640 suplementado con GlutaMax, aminoácidos no esenciales, piruvato de sodio y 10 % de suero bovino fetal. Las células se mantuvieron rutinariamente a densidades de $0,2x10^6$ células por ml – $2x10^6$ células por ml a 37 °C en una incubadora de atmósfera de 5 % CO_2 humidificada. Las células se pasaban dos veces a la semana dividiendo de nuevo para obtener la densidad baja. El día antes del ensayo, las células se lavaron dos veces en HBSS (Solución de sal balanceada de Hank), se volvieron a suspender en Medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) + 0,5 % IgG y BSA libre de proteasa (Jackson Immuno Research Laboratories), +/- 250 ng/ml factor activador de célula B humana recombinante (BAFF/BLyS/TNFSF13B) y se incubaron toda la noche a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO_2 humidificada (estimulación a granel con o sin BAFF). Al día siguiente, la concentración de células se ajustó a $1x10^7$ células /ml en DMEM +/- 250 ng/ml de BAFF +/- 10 µM de MG132 y se sembraron a 10 µl/pocillo en placas de TC de 384 pocillos manchadas con compuesto o DMSO. Las células sembradas se incubaron a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO_2 humidificada por 6 h. Después de 6 h, se retiraron las placas de la incubadora y se logró la lisis celular

mediante la adición de 2,5 µl 5x regulador de lisis que contiene inhibidores de proteasa y fosfatasa, seguido por agitación en un agitador de placa a temperatura ambiente por 15 min. Al final de esta incubación, las células lisadas se trataron secuencialmente y se incubaron con mezclas de cuentas de aceptor y donante de acuerdo con el protocolo del fabricante para un ensayo celular de suspensión de 1 placa/ 2 incubaciones (AlphaLISA SureFire Ultra p-IKKa (Ser 176/180) Kit de Ensayo (Perkin Elmer). Las placas se leyeron usando un lector de placas EnVision Multilabel (Perkin Elmer). Dentro de un experimento, se ejecutó una curva de respuesta de concentración para cada compuesto por duplicado. La señal obtenida en los pocillos de ensayo se normalizó usando controles de alta señal (células estimuladas con BAFF, DMSO, MG132) y de baja señal (células no estimuladas, DMSO). Para determinar la IC_{50}, se ajustó una curva sigmoide al gráfico de % de inhibición versus concentración de compuesto Log_{10}.

En la Tabla 3 se presentan los datos de IC_{50} para determinados compuestos descritos en la presente descripción sobre la inhibición de la NIK. En los casos donde el compuesto se probó más de una vez, el valor de IC_{50} se calculó como un promedio simple de los valores medidos. El promedio se usó después para categorizar el compuesto dentro de uno de los siguientes rangos.

Rangos de IC_{50} del ensayo:

A < 50 nM,

50 nM ≤ B ≤ 500 nM,

C > 500 nM.

Tabla 10. Resultados de los ensayos biológicos

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
1	A	B
2	A	A
3	A	A
4	A	A
5	A	A
6	A	B
7	A	A
8	A	A
9	A	B
10	A	B
11	B	C
12	B	C
13	C	C
14	C	C
15	A	C
16	C	C
17	A	B
18	A	C
19	C	C
20	C	C
21	B	C
22	A	C
23	A	B
24	A	B
25	A	B
26	A	A
27	A	A
28	A	A
29	A	A
30	A	A

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
31	B	C
32	C	C
33	A	C
34	A	B
35	B	C
36	A	A
37	B	C
38	A	A
39	A	C
40	A	A
41	A	A
42	A	A
43	B	C
44	A	B
45	B	C
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	nt	nt
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A
56	A	A
57	A	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
61	A	A
62	A	A
63	A	A
64	A	A
65	A	B
66	A	B
67	A	B
68	A	B
69	A	A
70	B	C
71	B	C
72	A	C
73	A	A
74	A	A
75	A	A
76	B	C
77	A	B
78	C	C
79	A	C
80	C	C
81	C	C
82	C	C
83	A	B
84	C	C
85	A	B
86	A	A
87	C	C
88	A	B
89	A	A
90	A	B

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
91	A	A
92	A	B
93	A	B
94	A	B
95	A	B
96	A	B
97	A	B
98	A	B
99	A	A
100	A	A
101	A	C
102	A	B
103	B	C
104	B	C
105	A	B
106	C	C
107	B	C
108	A	B
109	A	A
110	A	A
111	A	A
112	A	B
113	A	A
114	A	A
115	A	B
116	A	B
117	A	A
118	A	C
119	A	A
120	A	--

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
121	A	A
122	A	A
123	B	C
124	A	A
125	A	B
126	A	A
127	A	B
128	A	A
129	A	B
130	A	B
131	A	B
132	A	A
133	A	A
134	A	A
135	B	A
136	A	A
137	A	A
138	A	B
139	A	B
140	A	A
141	A	A
142	A	B
143	A	B
144	A	A
145	A	A
146	A	A
147	A	B
148	A	A
149	A	B
150	A	B

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
151	A	B
152	A	B
153	B	C
154	A	B
155	A	B
156	A	B
157	A	C
158	B	C
159	A	B
160	B	C
161	A	B
162	A	C
163	A	B
164	B	C
165	A	B
166	B	C
167	A	C
168	A	B
169	A	C
170	A	B
171	A	B
172	A	B
173	A	C
174	A	B
175	A	C
176	A	B
177	A	C
178	A	B
179	A	B
180	A	B

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
181	B	C
182	A	B
183	A	B
184	A	B
185	A	C
186	A	B
187	A	A
188	A	A
189	A	A
190	A	A
191	A	A
192	A	A
193	A	A
194	A	A
195	A	A
196	A	A
197	A	A
198	A	A
199	A	A
200	A	A
201	A	A
202	A	A
203	A	B
204	A	B
205	A	A
206	A	A
207	C	C
208	B	C
209	A	A
210	A	A

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
211	A	A
212	A	A
213	A	B
214	A	A
215	A	C
216	A	A
217	A	A
218	B	C
219	B	C
220	A	B
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226	A	A
227	A	A
228	A	A
229	A	A
230	A	A
231	A	A
232	A	B
233	A	A
234	A	A
235	A	A
236	A	B
237	A	A
238	A	A
239	A	B
240	A	B

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
241	A	B
242	A	B
243	A	A
244	A	B
245	A	C
246	B	C
247	B	C
248	B	B
249	A	A
250	A	A
251	A	A
252	A	B
253	A	A+
254	A	B
255	A	B
256	A	B
257	A	A
258	A	A
259	A	A
260	A	A
261	A	A
262	A	A
263	A	A
264	A	A
265	A	C
266	B	C
267	A	B
268	B	C
269	A	A
270	A	A

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
271	B	C
272	A	C
273	C	C
274	A	B
275	A	ND
276	B	C
277	A	B
278	B	C
279	A	B
280	A	B
281	B	C
282	A	A
283	A	A
284	A	A
285	A	A
286	C	C
287	A	B
288	A	A
289	A	C
290	A	B
291	A	B
292	A	A
293	A	A
294	A	A
295	A	A
296	A	A
297	A	A
298	A	A
299	A	A
300	A	A

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
301	A	A
302	A	A
303	A	B
304	A	B
305	A	B
306	A	C
307	A	B
308	A	B
309	B	C
310	B	C
311	A	A
312	A	A
313	A	C
314	A	C
315	B	C
316	B	C
317	B	C
318	B	C
319	A	C
320	A	A
321	B	C
322	A	B
323	A	B
324	A	C
325	A	B
326	A	A
327	A	A
328	A	B
329	A	A
330	A	A

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
331	B	C
332	A	B
333	A	B
334	A	A
335	A	A
336	A	C
337	A	C
338	B	C
339	A	B
340	A	B
341	A	B
342	A	B
343	A	B
344	A	B
345	A	B
346	A	B
347	A	B
348	A	B
349	A	B
350	A	C
351	A	B
352	A	B
353	A	B
354	A	B
355	A	C
356	A	B
357	B	C
358	B	C
359	A	B
360	A	C

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
361	A	B
362	A	B
363	A	B
364	A	B
365	A	C
366	A	B
367	A	B
368	A	B
369	A	C
370	A	C
371	A	B
372	A	B
373	A	B
374	A	B
375	A	B
376	A	B
377	A	C
378	A	B
379	A	B
380	A	B
381	A	B
382	A	B
383	A	B
384	A	B
385	A	B
386	A	B
387	A	C
388	A	B
389	A	B
390	A	C

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
391	A	C
392	A	C
393	A	B
394	B	C
395	A	B
396	B	C
397	B	C
398	A	C
399	A	A
400	B	C
401	A	A
402	A	A
403	A	A
404	B	C
405	A	B
406	A	A
407	A	A
408	A	A
409	A	A
410	A	A
411	A	B
412	A	B
413	A	B
414	A	C
415	B	C
416	A	C
417	B	C
418	B	C
419	A	C
420	A	C

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
421	A	C
422	C	C
423	B	C
424	C	C
425	B	C
426	C	C
427	C	C
428	A	B
429	A	B
430	A	B
431	A	B
432	A	A
433	A	A
434	A	B
435	A	B
436	A	B
437	A	B
438	A	B
439	A	B
440	A	B
441	A	C
442	A	B
443	A	B
444	A	A
445	A	C
446	A	B
447	A	B
448	A	C

Ejemplo	Ensayo 1 IC_{50} (nM)	Ensayo 2 IC_{50} (nM)
449	A	B
450	A	B
451	A	C
452	A	B
453	A	B
454	A	B
455	B	C
456	A	B
457	A	B
458	A	B
459	A	B
460	A	B
461	A	B
462	A	B
463	A	B
464	A	A
465	A	B
466	A	C
467	A	B
468	A	A
469	A	C
470	A	A
471	A	A
472	A	B
473	A	B
474	A	A
475	A	A
476	A	B