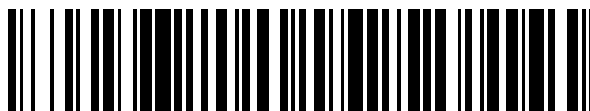


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 224**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/36** (2006.01) **C07D 413/06** (2006.01)  
**C07D 239/47** (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)  
**C07D 239/52** (2006.01)  
**C07D 239/56** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2011 E 11802872 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2649053**

54 Título: **Compuestos de pirimidinona para uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>**

30 Prioridad:

**06.12.2010 WO PCT/CN2010/079465**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**11.02.2016**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**JIN, YUN;  
WAN, ZEHONG y  
ZHANG, QING**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 559 224 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidinona para uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a novedosos compuestos con estructura de pirimidinona, a procesos para su preparación, a intermediarios útiles en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los incluyen, y a su uso en terapia para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>.

**Antecedentes de la invención**

10 La fosfolipasa asociada con lipoproteínas A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) conocida anteriormente como acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas (PAF-AH), es una enzima fosfolipasa A<sub>2</sub> involucrada en la hidrólisis de lípidos o fosfolípidos de lipoproteínas. Lp-PLA<sub>2</sub> viaja con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y rápidamente descompone las moléculas de fosfatidilcolina oxidadas de las LDL. (Ver por ej., Zalewski A, et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **25**, 5, 923–31(2005)). Lp-PLA<sub>2</sub> hidroliza el sn-2 éster de las fosfatidilcolinas oxidadas para dar los mediadores lipídicos liso-fosfatidilcolina (lysoPC) y ácidos grasos no esterificados oxidados (NEFAs). Se ha observado que lysoPC y NEFAs generan respuestas inflamatorias. (Ver por ej., Zalewski A, et al. (2005)).

15 Una cantidad de inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> y/o sus usos se han descrito con anterioridad. (Ver, por ejemplo, las solicitudes de patentes publicadas nos. WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, y WO08/048866.) Los usos divulgados incluyen tratar enfermedades que incluyen o están asociadas con la disfunción endotelial, enfermedades que incluyen oxidación de lípidos en conjunción con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> (por ej., asociada con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados), y enfermedades que incluyen monocitos, macrófagos o linfocitos activados o que están asociadas con un aumento del compromiso de los monocitos, macrófagos o linfocitos. Algunos ejemplos de enfermedades o afecciones particulares incluyen aterosclerosis (por ej. aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho, después de isquemia y reperfusión, artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, afecciones inflamatorias del cerebro tales como Enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis, inflamación aguda y crónica, y psoriasis.

20 25 30 Los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> y/o sus usos también se informan, por ejemplo, en las Publicaciones por PCT Nos. WO05/003118 (y su miembro canadiense de la familia CA 2530816A1); WO06/063811; WO06/063813 y WO 2008/141176; JP 200188847; y US Las solicitudes de patentes publicadas Nos. US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1, y US 2008/0280829 A1.

35 40 Otros investigadores han estudiado los efectos relacionados con Lp-PLA<sub>2</sub> y sus inhibidores. Por ejemplo, los datos de la investigación también han indicado que LysoPC promueve el desarrollo de placa aterosclerótica, la que puede, finalmente, conducir a la formación de un núcleo necrótico. (Ver por ej., Wilensky et al., *Current Opinion in Lipidology*, 20, 415–420 (2009)). Además, el efecto de los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> sobre la composición de la placa aterosclerótica se demostró en un modelo porcino diabético e hipercolesterolémico de aterosclerosis coronaria acelerada. (Ver por ej., Wilensky et al., *Nature Medicine*, 10, 1015-1016 (2008)). Estos resultados de investigaciones suministraron evidencia adicional de que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden usarse para tratar la aterosclerosis.

45 50 Investigaciones adicionales han encontrado que la alta actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> está asociada con un alto riesgo de demencia, incluyendo la Enfermedad de Alzheimer (AD) (Ver por ej., Van Oijen, et al. *Annals of Neurology*, 59,139 (2006)). Niveles más altos de LDL oxidadas también se han observado en pacientes con AD (Ver por ej., Kassner et al. *Current Alzheimer Research*, 5, 358-366 (2008); Dildar, et al., *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 24, Abril–Junio (2010); Sinem, et al. *Current Alzheimer Research*, 7, 463-469 (2010)). Además, los datos de la investigación han demostrado que hay presencia de neuroinflamación en pacientes con AD y múltiples citoquinas inflamatorias citotóxicas están reguladas en forma ascendente en pacientes con AD. (Ver por ej., Colangelo, et al., *Journal of Neuroscience Research*, 70, 462–473 (2002); Wyss-Coray, *Nature Medicine*, 12, Sept. (2006)). La investigación ha demostrado que LysoPC funciona como factor pro-inflamatorio incluyendo la liberación de citoquinas inflamatorias citotóxicas (Ver Shi, et al. *Atherosclerosis*, 191, 54–62 (2007)). Por lo tanto, estas investigaciones recientes han suministrado evidencia adicional de que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden usarse para tratar la AD mediante la inhibición de la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> y la reducción de la producción de lysoPC.

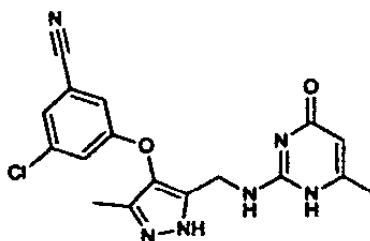
55 Además, el tratamiento de un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> en un modelo de cerdo diabético y con hipercolesterolemia demostró que se redujeron la filtración de la barrera hemato-encefálica y la carga de proteína beta amiloide cerebral (A $\beta$ ), los hitos patológicos de la Enfermedad de Alzheimer. (Ver Publicación de la Solicitud de Patente de EE UU No. 2008/0279846). Esta publicación describe varios usos de los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> para el tratamiento de enfermedades asociadas con filtración de la barrera hemato-encefálica, incluyendo, por ej., la Enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular.

Además, la neuroinflamación, incluyendo la liberación de múltiples citoquinas citotóxicas, es una característica común de todas las enfermedades neurodegenerativas incluyendo la esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, etc. (Ver por ej., Perry, *Acta Neuropathol*, 120, 277–286 (2010)). Como se discutió con anterioridad, los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden reducir la inflamación, por ejemplo, disminuyendo la liberación de múltiples citoquinas al suprimir la producción de LysoPC. (Ver por ej., Shi, et al. *Atherosclerosis* 191, 54–62 (2007)). De este modo, la inhibición de Lp-PLA<sub>2</sub> es un potencial tratamiento terapéutico para enfermedades neurodegenerativas incluyendo la esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, etc.

Además del efecto inflamatorio, LysoPC se ha vinculado a la activación de leucocitos, la inducción de apoptosis y la mediación de la disfunción endotelial (Ver, por ej., Wilensky et al., *Current Opinion in Lipidology*, 20, 415–420 (2009)). Por lo tanto, se considera que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden usarse para tratar daños a los tejidos asociados con diabetes mediante la reducción de la producción de lysoPC, que puede producir un ciclo continuo de inflamación vascular y aumento de la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS). En las funciones inflamatorias de Lp-PLA<sub>2</sub> y la asociación entre procesos inflamatorios localizados y retinopatía diabética, se postula que Lp-PLA<sub>2</sub> puede usarse para tratar la enfermedad diabética ocular.

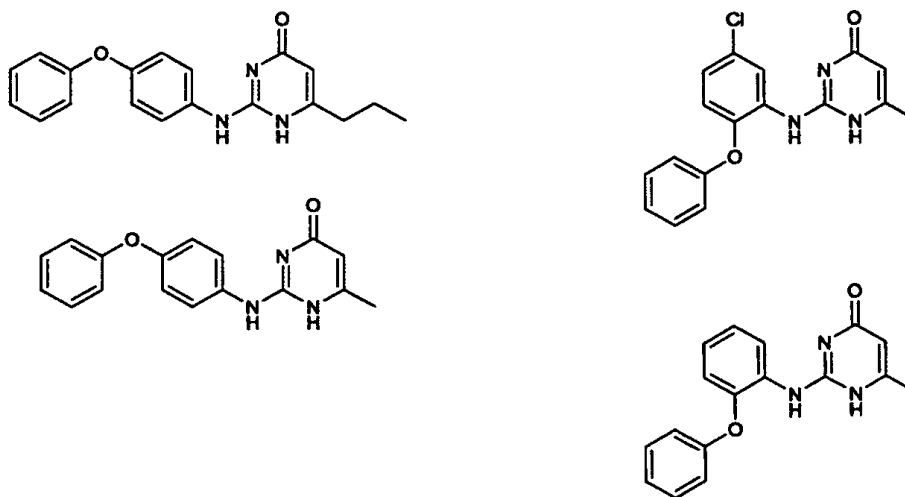
El glaucoma y degeneración macular relacionada con la edad (AMD) son enfermedades neurodegenerativas de la retina. Algunos estudios sugieren que la inflamación, incluyendo la señalización de TNF-alfa, puede cumplir una función importante en la patogénesis del glaucoma y la AMD (Ver por ej., Buschini et al., *Progress in Neurobiology*, 95, 14–25 (2011); Tezel, *Progress in Brain Research*, vol. 173, ISSN0079-6123, Chapter 28). De este modo, al considerar que la función de los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> de bloquear la liberación de citoquinas inflamatorias (Ver por ej., Shi, et al. *Atherosclerosis*, 191, 54–62 (2007)), se considera que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden proveer una potencial aplicación terapéutica tanto para el glaucoma como para la AMD.

La solicitud internacional de patente WO 02/085860 describe compuestos de pirazol, que incluyen



Se afirma que estos compuestos se unen a la enzima transcriptasa inversa y son útiles en el tratamiento de trastornos tales como el Síndrome de InmunoDeficiencia Adquirida (SIDA).

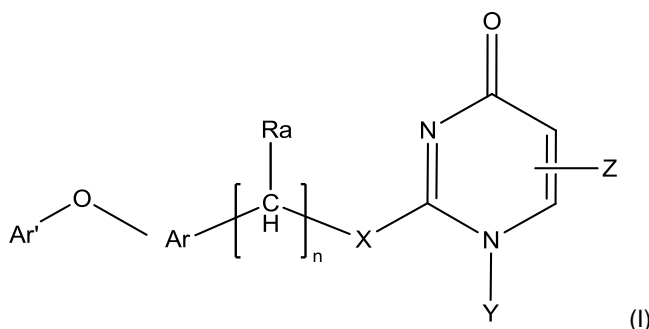
Además, los siguientes compuestos figuran en el registro CAS sin utilidad asociada (números 786660-84-2, 879857-09-7, 1011690-92-8, 1012211-02-7):



En vista de la cantidad de respuestas patológicas que están mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>, se han realizado intentos por preparar compuestos que inhiban su actividad. Aunque una cantidad de dichos compuestos se han divulgado en la técnica, aún continúa la necesidad de lograr inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> que pueden usarse en el tratamiento de una variedad de afecciones.

5 **Compendio de la invención**

En un primer aspecto, esta invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde:

10 n es 0, 1, 2 o 3;

X es CH<sub>2</sub>, O, S, NH, o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

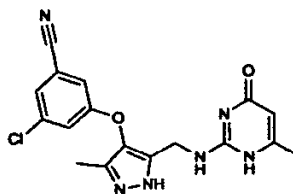
15 Z es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -CH<sub>2</sub>COOH o -CH<sub>2</sub>C(=O)-heterocicloalquilo, en donde fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, CN, halo y -OH;

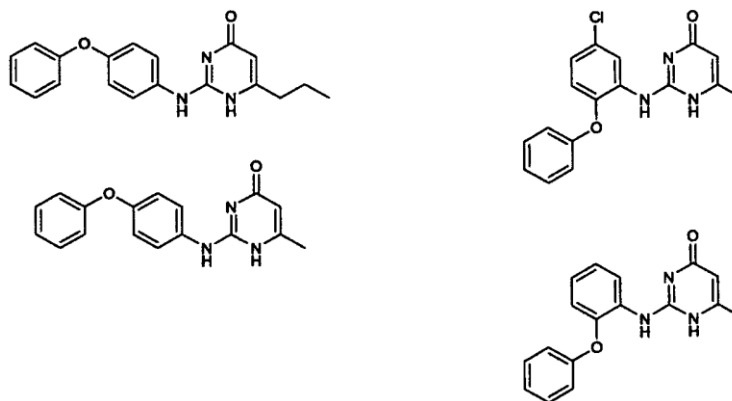
Ra es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

20 Ar es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

Ar' es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y -O-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

25 con la salvedad de que cuando X es S y Z es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, Ar' no sea fenilo no sustituido; y excluyendo los compuestos





Esta invención provee además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 También se describen métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, que comprenden tratar a un sujeto que lo necesita con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub>. La enfermedad puede estar asociada con el aumento del compromiso de los monocitos, macrófagos o linfocitos; con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados; con oxidación de lípidos en conjunción con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>; o con disfunción endotelial.

10 También se describen métodos de tratamiento de una enfermedad mediante la inhibición de la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>. Las enfermedades ilustrativas incluyen, sin carácter limitativo, enfermedad neurodegenerativa (por ej., Enfermedad de Alzheimer, demencia vascular), aterosclerosis, accidente cerebrovascular, trastorno óseo metabólico (por ej., anomalías de la médula ósea), dislipidemia, enfermedades de Paget, enfermedades del tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina e hiperparatiroidismo, trastorno diabético ocular (por ej., edema macular, retinopatía diabética, y uveítis posterior), edema macular, cicatrización de heridas, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y esclerosis múltiple. Los métodos comprenden administrar una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención a un sujeto que lo necesita. No se pretende que la presente invención se limite a ninguna etapa particular de la enfermedad (por ej. temprana o avanzada).

También se describen métodos de tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención.

20 También se describen métodos para reducir la acumulación de beta amiloides (denominados también "A $\beta$ ") en el cerebro de un sujeto. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención. En una realización determinada, la beta amiloide es Abeta-42.

25 También se describen métodos para tratar enfermedades y trastornos oculares mediante la administración de un compuesto de la presente invención. En una realización determinada, se describen métodos de tratamiento del edema macular, que comprende administrar al sujeto una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención. En una realización determinada, el edema macular está asociado con una enfermedad diabética ocular, por ejemplo, retinopatía diabética. En una realización, el edema macular está asociado con la uveítis posterior.

30 La presente invención provee además el uso de un compuesto de la presente invención para fabricar un medicamento para el tratamiento de enfermedades descritas en esta patente.

La presente invención provee además un compuesto descrito en esta patente para usar en la realización de los métodos de tratamiento descritos aquí.

### Descripción detallada de la invención

35 Los que anteceden y otros aspectos de la presente invención se describirán a continuación en mayor detalle con respecto a la descripción y metodologías provistas aquí. Debe apreciarse que la invención puede realizarse en diferentes formas y no debe construirse como límite de las realizaciones que se indican aquí. Más bien, estas realizaciones se proporcionan de modo tal que esta divulgación sea minuciosa y completa, y llevará completamente el alcance de la invención a los expertos en la técnica.

40 La terminología usada en la descripción de la invención es sólo con fines descriptivos de realizaciones particulares y no se pretende limitar la invención. Como se usa en la descripción de las realizaciones de la invención y las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "una" y "el/la" pretenden incluir también las formas en plural, salvo que el contexto claramente indique lo contrario. Además, como se usa en la presente invención, "y/o" se refiere a, y abarca, todas y cualquier combinación de uno o más de los términos mencionados asociados. Se entenderá en

forma adicional que los términos "comprende" y/o "que comprende," cuando se usan en esta memoria descriptiva, especifican la presencia de características declaradas, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes, pero no excluyen la presencia o incorporación de una o más características, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos adicionales de los anteriores.

- 5 En general, la nomenclatura usada aquí y los procedimientos de laboratorio en química orgánica, química medicinal, biología y virología descritos aquí son aquellos conocidos y comúnmente empleados en la técnica. Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados aquí en general tienen el mismo significado con el que comúnmente lo conocen aquellas personas con experiencia usual en la técnica a la cual pertenece esta divulgación. En el caso que haya una pluralidad de definiciones para un término usado aquí, prevalecen aquellos  
10 incluidos en esta sección, salvo que se indique de otro modo.

#### A. Definiciones

- Como se usa en la presente invención, el término "**enfermedad**" se refiere a cualquier alteración en el estado del cuerpo o de algunos de los órganos, interrumpiendo o perturbando el desempeño de las funciones y/o provocando síntomas tales como malestar, disfunción, distensión o incluso muerte para la persona afectada o aquellos en  
15 contacto con una persona. Una enfermedad también puede incluir una indisposición, debilidad, dolencia, malestar, trastorno, descompostura, mal, queja, interdisposición y/o afección.

- El término "**enfermedad neurodegenerativa**" o "**afección neurodegenerativa**" como se usa en esta invención se refiere a una variedad de trastornos del sistema nervioso central caracterizados por la pérdida gradual y progresiva del tejido neural y/o la función del tejido neural. Una enfermedad neurodegenerativa es una clase de trastorno o  
20 enfermedad neurológica donde la enfermedad neurológica se caracteriza por una pérdida gradual y progresiva de tejido neural, y/o función neurológica alterada, normalmente función neurológica reducida como resultado de una pérdida gradual y progresiva de tejido neural. En una realización, las enfermedades neurodegenerativas descritas aquí son enfermedades o trastornos neurodegenerativos donde hay una barrera hemato-encefálica anormal, por ejemplo una barrera hemato-encefálica permeable. Algunos ejemplos de enfermedades neurodegenerativas donde  
25 hay una barrera hemato-encefálica defectuosa incluyen, sin carácter limitativo, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia vascular y similares.

- El término "**demencia vascular**" se denomina también "demencia multi-infarto", la cual se refiere a un grupo de síndromes causados por diferentes mecanismos, que producen, todos, múltiples lesiones en el cerebro. Los subtipos principales de demencia vascular son, por ejemplo, insuficiencia vascular cognitiva leve, demencia multi-infarto,  
30 demencia vascular causada por un infarto único estratégico (que afecta el tálamo, la arteria cerebral anterior, los lóbulos parietales o la circunvolución cingulada), demencia vascular debido a lesiones hemorrágicas, enfermedad de los vasos pequeños (incluyendo, por ej. demencia vascular producida por lesiones lacunares y enfermedad de Binswanger), y Enfermedad de Alzheimer combinada con demencia vascular.

- La frase "**barrera hemato-encefálica**" o "**BBB**" se usan en esta patente de manera indistinta, y se usan como referencia a la barrera de permeabilidad que existe en los vasos sanguíneos a medida que recorren el tejido cerebral que restringe en forma severa y regula estrechamente lo que se intercambia entre la sangre y el tejido cerebral. Los  
35 componentes de la barrera hemato-encefálica incluyen las células endoteliales que forman el revestimiento interno de todos los vasos sanguíneos, las uniones estrechas entre las células endoteliales adyacentes que se correlacionan en su estructura con la BBB, la membrana basal de las células endoteliales y el proceso de pie expandido de los astrocitos cercanos que cubren casi la totalidad de la superficie externa opuesta del vaso  
40 sanguíneo.

- La frase "**enfermedad ósea metabólica**" como se usa en la presente invención se refiere a una variedad de enfermedades y trastornos de los huesos caracterizados por la pérdida gradual y progresiva de tejido óseo. Las enfermedades óseas metabólicas descritas aquí son enfermedades óseas metabólicas en las cuales hay un estado  
45 de densidad ósea difusamente reducida y/o resistencia ósea reducida. Dichas enfermedades se caracterizan por un aspecto histológico. Las enfermedades óseas metabólicas ilustrativas incluyen, sin carácter limitativo, la osteoporosis, que se caracteriza por una reducción de la matriz ósea y mineral, y la osteomalacia, que se caracteriza por una reducción de la matriz mineral pero matriz ósea intacta.

- La frase "**enfermedades osteopénicas**" u "osteopenia" se usa en esta patente de manera indistinta, y se refieren a afecciones con reducida calcificación y/o densidad ósea, y es un término descriptivo usado como referencia a todos los sistemas esqueléticos en los cuales se observa calcificación y/o densidad ósea reducida. Osteopenia también se  
50 refiere a una reducción de la masa ósea debido a la inadecuada síntesis osteoide.

El término "**osteoporosis**" se refiere a afecciones cuya matriz mineral y/u ósea están reducidas y/o la masa ósea está reducida.

- "Alquilo"** se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada monovalente que tiene un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Incluso en otras realizaciones, los grupos alquilo contienen 1 hasta 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono. Los  
55 grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en esta patente.

Los grupos alquilo pueden ser rectos o ramificados. En una realización, los grupos alquilo ramificados pueden tener una, dos, o tres ramificaciones. El alquilo ilustrativo incluye, sin carácter limitativo, metilo, metiletilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), metilpropilo, butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo y neopentilo), y hexilo.

- 5 **"Alcoxi"** se refiere al grupo -O-alquilo. En una realización, los grupos alcoxi contienen 1 hasta 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi ilustrativos incluyen, sin carácter limitativo, metoxi, etoxi y propoxi.

**"Cicloalquilo"** se refiere a un anillo hidrocarbonado monocíclico saturado de 3 hasta 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el cicloalquilo tiene 3 hasta 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 10 **"Halógeno"** se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). **"Halo"** se refiere a los radicales de halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

- 15 **"Haloalquilo"** se refiere a un grupo alquilo, como se definió con anterioridad, que tiene uno o más átomos de halógeno seleccionados de F, Cl, Br o I, que están sustituidos en todos o cualquiera de los átomos de carbono del grupo alquilo reemplazando los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono. Los grupos haloalquilo ilustrativos incluyen, sin carácter limitativo, clorometilo, bromoetilo, trifluorometilo, diclorometilo, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

- 20 **"Heterocicloalquilo"** se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos como átomos miembros en el anillo. Sin embargo, los anillos heterocicloalquilo no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en esta patente. Los grupos heterocicloalquilo son sistemas anulares monocíclicos o son sistemas anulares bicíclicos fusionados, espiro o en puente. Los anillos heterocicloalquilo monocíclicos tienen desde 4 hasta 8 átomos en el miembro. Los anillos heterocicloalquilo bicíclicos tienen desde 7 hasta 11 átomos miembros. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es monocíclico. En una realización, el heterocicloalquilo contiene uno o dos átomos de nitrógeno como átomos miembros. En ciertas realizaciones, el heterocicloalquilo está saturado. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo no está saturado pero no es aromático. Algunos ejemplos de heterocicloalquilo incluyen piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azetidínulo, tetrahidrofuránulo, dihidrofuránulo, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo y tiazolidinilo.

- 30 **"Heteroarilo"** se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico que contiene desde 1 hasta 4 heteroátomos átomos miembros en el anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en esta patente. Los grupos heteroarilo son sistemas anulares monocíclicos que tienen 5, 6 o 7 átomos miembros o sistemas anulares bicíclicos que tienen 7, 8, 9, 10 u 11 átomos miembros. En una realización, los grupos heteroarilo son un sistema anular monocíclico que tienen 6 átomos miembros. En otras realizaciones, el grupo heteroarilo tiene uno o dos átomos de nitrógeno como átomos miembros. Algunos ejemplos de heteroarilo incluyen, sin carácter limitativo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, pirimidinonilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirimidin-2(1H)-onilo, piridazinilo, 2-piridonilo.

**"Opcionalmente sustituido"** indica que un grupo, tal como alquilo, alqueno, alquino, arilo (por ejemplo fenilo), cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heteroarilo, puede no estar sustituido, o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se definió.

- 40 Como se usa en la presente invención, **"sustituido"** con referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unido a un átomo miembro (por ej., átomo de carbono) dentro del grupo se reemplazan con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definidos. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la salvedad implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución produce un compuesto estable (es decir, uno que no sufre en forma espontánea transformación tal como por reordenamiento, ciclación o eliminación y que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a partir de una mezcla de reacción). Cuando se declara que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según corresponda) átomos miembros dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un átomo miembro simple dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente en la medida que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, sin carácter limitativo, halo, hidroxilo, amino, amina sustituida, amida, -SH, ciano, nitro, tioalquilo, ácido carboxílico, -NH-C(=NH)-NH<sub>2</sub>, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, en los cuales el alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, tioalquilo y heterocicloalquilo pueden estar sustituidos en forma adicional. Los sustituyentes apropiados se definen en esta patente para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

- 55 Como se usa en esta invención, **"tratar"**, o **"tratamiento"** con referencia a una afección significa: (1) aliviar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones de la

afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección, y/o (4) reducir la progresión de la afección o una o más de las manifestaciones de la afección.

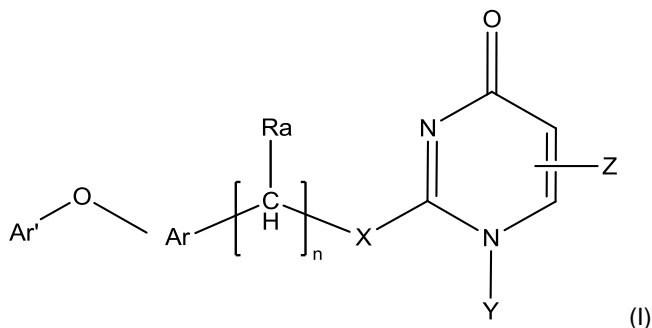
Como se usa en la presente invención, "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y un disolvente. Dichos disolventes para los fines de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Algunos ejemplos de disolventes apropiados incluyen, sin carácter limitativo, agua, metanol, etanol y ácido acético. En una realización, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. En determinada realización, el disolvente usado es agua. Como se usa en la presente invención, "sujeto" se refiere a un sujeto mamífero (*por ej.*, gato, perro, caballo, vaca, oveja, cabra, mono, etc.), y sujetos humanos, incluyendo tanto hombres como mujeres, e incluyendo recién nacidos, bebés, jóvenes, adolescentes, adultos y sujetos geriátricos incluyendo diversas razas y grupos étnicos, incluyendo, sin carácter limitativo, blancos, negros, asiáticos, indoamericanos e hispanicos.

Como se usa en la presente invención, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que mantienen la actividad biológica deseada del compuesto de la invención y exhiben mínimos efectos toxicológicos indeseados. Estas sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma ácida o básica libre con una base o ácido apropiado, respectivamente.

Como se usa en la presente invención, "cantidad segura y efectiva" con referencia a un compuesto de la invención u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios serios (a una proporción riesgo/beneficio razonable) dentro del alcance del criterio médico acertado. Una cantidad segura y efectiva de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ej. considerando la potencia, eficacia y vida media del compuesto); la vía de administración elegida; la afección tratada; la gravedad de la afección tratada; la edad, el tamaño, el peso y la condición física del paciente sometido a tratamiento; la historia clínica del paciente que se tratará; la duración del tratamiento; la naturaleza del tratamiento concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, aunque no obstante puede determinarla como rutina un experto en la técnica.

## B. Compuestos

Esta invención provee, en un primer aspecto, compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



30 en donde:

n es 0, 1, 2 o 3;

X es CH<sub>2</sub>, O, S, NH, o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es H alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

35 Z es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>C(=O)-heterocicloalquilo, en donde fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, CN, halo y -OH;

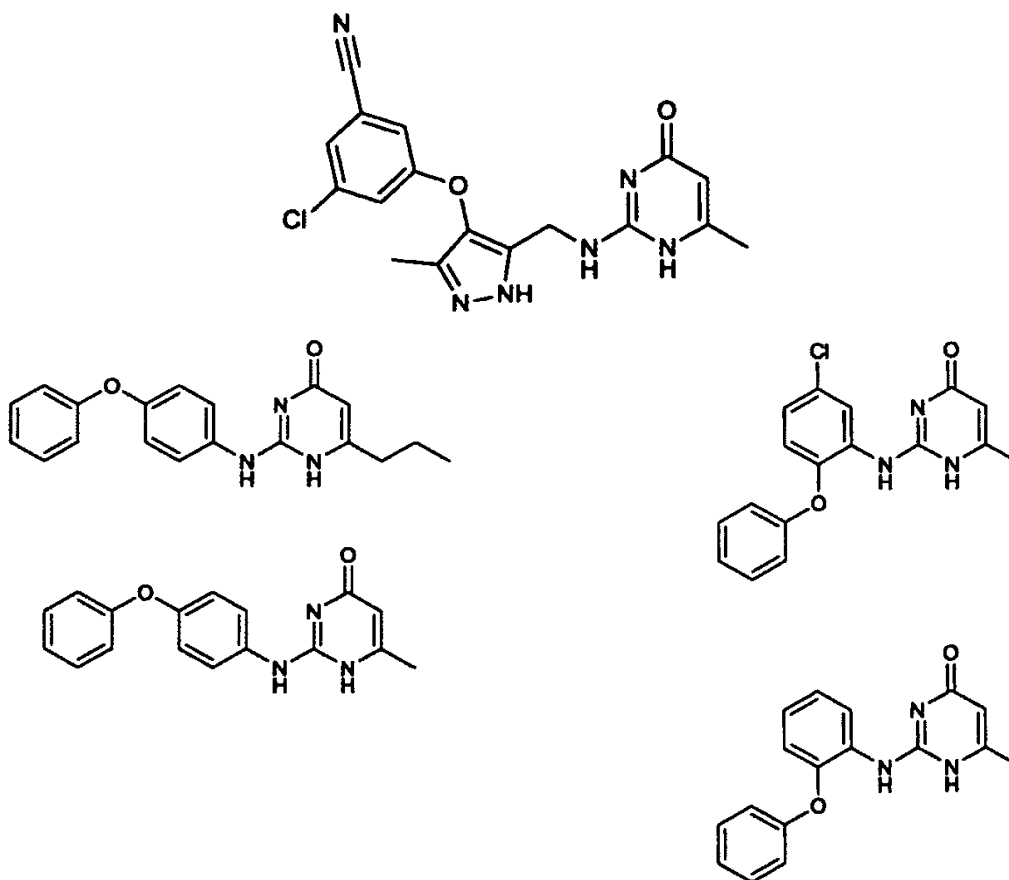
Ra es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

40 Ar es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

Ar' es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y



con la salvedad de que cuando X es S y Z es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, Ar' no sea fenilo no sustituido; y excluyendo los compuestos:



5 En una realización, la presente invención provee compuestos de Fórmula (I), en donde

n es 1 o 2;

X es CH<sub>2</sub>, O, S, NH, o NCH<sub>3</sub>;

Y es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

10 Z es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-heteroarilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>C(=O)-heterocicloalquilo, en donde fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, CN, halo y -OH;

Ra es hidrógeno o CH<sub>3</sub>;

15 Ar es fenilo sustituido en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y CF<sub>3</sub>; y

Ar' es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y -O-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, esta invención provee compuestos de Fórmula (I), en donde

20 n es 1, 2 o 3;

X está ausente, es O, S, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

Y es H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 Z es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>-heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, en donde heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, CN, halo y -OH;

R<sub>a</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

Ar es fenilo que se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

5 Ar' es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde n es 1. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde n es 2.

10 En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde X es O. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde X es CH<sub>2</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde X es NH o NCH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde X es S.

15 En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Y es H o CH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Y es H. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Y es CH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Y es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

20 En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>- heteroarilo, -CH<sub>2</sub>-heterocicloalquilo o -CH<sub>2</sub>C(=O)-heterocicloalquilo, en donde heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, pirimidinonilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirrolidinilo y 2-piridonilo, y heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

25 En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-fenilo, en donde fenilo se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, halo y -OH. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo, en donde pirimidinilo se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo, en donde pirimidinilo no está sustituido. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo sustituido con un sustituyente seleccionados de CH<sub>3</sub> u OCH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-fenilo, en donde fenilo no está sustituido. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo y -OH. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-pirazolilo sustituido en forma opcional con CH<sub>3</sub>.

30 En una realización, la invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -CH<sub>2</sub>C(=O)-heterocicloalquilo, en donde el heterocicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, y el heterocicloalquilo se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en halo y CH<sub>3</sub>.

35 En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es etilo. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-tioazolilo. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-pirimidin-2(1H)-sólo. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-2-piridonilo. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-indolilo sustituido en forma opcional con CH<sub>3</sub>.

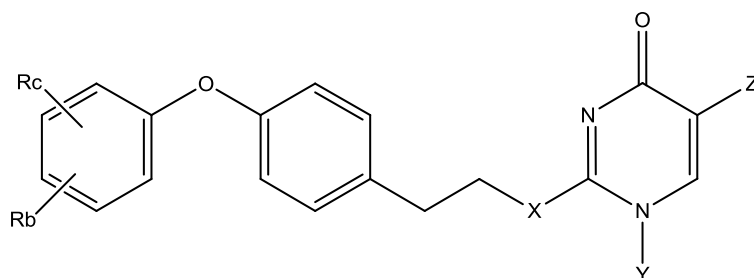
40 En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-OCH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>COOH. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Z es -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ra es hidrógeno. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ra es CH<sub>3</sub>.

5 En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar es fenilo sustituido en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y CF<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar es fenilo sustituido. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, F, CF<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar es fenilo sustituido con un CN. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar es fenilo sustituido uno o más F. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar es fenilo sustituido con un CH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar es fenilo sustituido con un CF<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar es fenilo sustituido con un halo y un CH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar es fenilo sustituido con un -OCF<sub>3</sub> y un Cl. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar es fenilo sustituido con uno o más halo y cada sustituyente puede ser igual o diferente.

En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es fenilo sustituido con Cl y CF<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es fenilo sustituido con un CF<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es fenilo sustituido con uno o más F. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es fenilo sustituido con un F y un CF<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es fenilo sustituido con un halo y un CH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es fenilo sustituido con un Cl y un -OCF<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es fenilo sustituido con uno o más halo, y cada sustituyente puede ser igual o diferente. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es heteroarilo sustituido en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y en donde el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, piridazinilo o pirimidinilo. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es piridinilo sustituido con CF<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es piridinilo sustituido con Cl. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es piridinilo sustituido con un Cl y un CF<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es piridinilo sustituido con un CH<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es piridazinilo sustituido con un CF<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es piridazinilo sustituido con un Cl. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es pirimidinilo sustituido con un CF<sub>3</sub> y un Cl. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es pirimidinilo sustituido con un Cl. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en donde Ar' es pirimidinilo no sustituido.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (IA)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde Z, X e Y se definen como en la fórmula (I),

Rc y Rb se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en H, halo y CF<sub>3</sub>.

En una realización, el compuesto es de Fórmula (IA) en donde

- 5 Z es -CH<sub>2</sub>-fenilo o -CH<sub>2</sub>-heteroarilo, en donde fenilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, CN, halo y -OH;

X es O, S, NH o N-CH<sub>3</sub>;

Y es H o CH<sub>3</sub>, y

- 10 Rc y Rb se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste en H, halo y CF<sub>3</sub>.

En una realización, el compuesto es de Fórmula (IA), en donde Z es -CH<sub>2</sub>-fenilo, en donde fenilo se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo y -OH. En una realización, el compuesto es de Fórmula (IA), en donde Z es -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo, en donde pirimidinilo se sustituye en forma opcional con un sustituyente seleccionados de CH<sub>3</sub> u OCH<sub>3</sub>. En una realización, el

- 15 compuesto es de Fórmula (IA), en donde Z es -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo no sustituido. En una realización, el compuesto es de Fórmula (IA), en donde Z es -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo sustituido con un sustituyente seleccionado de CH<sub>3</sub> u OCH<sub>3</sub>. En una realización, el compuesto es de Fórmula (IA), en donde Z es -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo sustituido en forma opcional con un CH<sub>3</sub>. En una realización, el compuesto es de Fórmula (IA), en donde Z es -CH<sub>2</sub>-fenilo no sustituido. En una realización, el compuesto es de Fórmula (IA), en donde Z es -CH<sub>2</sub>-fenilo sustituido en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo y -OH.

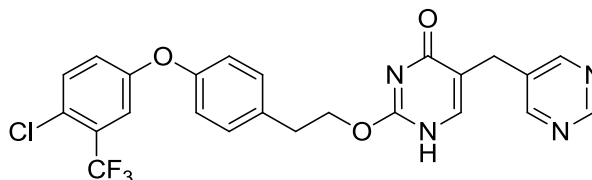
- 20 En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con la Fórmula (IA), en donde X es O. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con la Fórmula (IA), en donde X está ausente. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con la Fórmula (IA), en donde X es NH o NCH<sub>3</sub>.

- 25 En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con la Fórmula (IA), en donde Y es H. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con la Fórmula (IA), en donde Y es CH<sub>3</sub>.

- 30 En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con la Fórmula (IA), donde Rc y Rb son en forma independiente halo o CF<sub>3</sub>. En una realización, la presente invención se refiere además a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores relacionadas con la Fórmula (IA), donde Rc y Rb son en forma independiente Cl o CF<sub>3</sub>.

- 35 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (IA), o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Z es -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo, en donde pirimidinilo se sustituye en forma opcional con un OCH<sub>3</sub>; X es O; Y es H; Rc y Rb son en forma independiente halo o CF<sub>3</sub>.

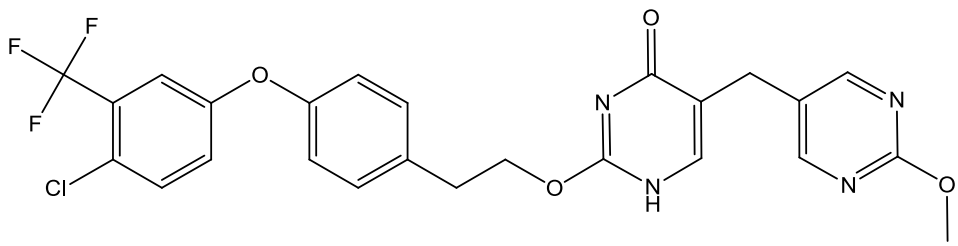
En una realización, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o la Fórmula (IA) tienen la estructura de



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40

En una realización, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o la Fórmula (IA) tienen la estructura de



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (IA), o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables pueden existir en formas estereoisoméricas (por ej., contienen uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezclas de estos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. La invención cubre además los isómeros individuales de los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (IA) o sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables como sus mezclas con isómeros en los cuales uno o más centros quirales están invertidos. Del mismo modo, se entiende que los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (IA), o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables pueden existir en formas tautoméricas distintas de las que se muestran en la fórmula y éstas también se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y sub-grupos de los grupos particulares definidos con anterioridad. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enriquecidas enantioméricamente/diastereoméricamente. Además, se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (IA) o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables así como cualquiera de sus mezclas equilibradas total o parcialmente. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (IA) o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables así como sus mezclas con isómeros en los cuales uno o más centros quirales están invertidos. Se debe entender que la presente invención incluye todas las combinaciones y sub-grupos de los grupos particulares definidos con anterioridad.

Ciertos compuestos descritos aquí pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden ser capaces de existir de otro modo como enantiómeros. Los compuestos de la presente invención incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. Además, se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos de la presente invención así como cualquiera de sus mezclas equilibradas total o parcialmente. La presente invención cubre además los isómeros individuales de los compuestos reivindicados como sus mezclas con isómeros en los cuales uno o más centros quirales están invertidos. Además, se entiende que cualquier tautómero y mezclas de tautómeros de los compuestos descritos aquí se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la presente invención. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse una de otra por métodos convencionales, o cualquier isómero dado puede obtenerse por métodos de síntesis convencionales o por síntesis asimétrica o estereoespecífica.

La invención también incluye varias formas deuteradas de compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (IA), o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede reemplazarse en forma independiente con un átomo de deuterio. Una persona con experiencia usual en la técnica sabrá cómo sintetizar las formas deuteradas de los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (IA) o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables. Pueden emplearse materiales de partida deuterados disponibles en el mercado en la preparación de formas deuteradas de los compuestos de la Fórmula (I) o la Fórmula (IA) o sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus solvatos farmacéuticamente aceptables o pueden sintetizarse usando técnicas convencionales empleando reactivos deuterados (por ej. deuteruro de aluminio y litio).

Además de la forma de base libre de los compuestos descritos aquí, la forma salina de los compuestos también está dentro del alcance de la presente invención. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido apropiado, respectivamente.

En una realización, compuestos de la presente invención pueden contener un grupo funcional ácido, que sea lo suficientemente ácido para formar sales. Las sales representativas incluyen sales de metales farmacéuticamente aceptables tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y zinc; carbonatos y bicarbonatos de un catión metálico farmacéuticamente aceptable tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio y zinc; aminas orgánicas primarias, secundarias y terciarias farmacéuticamente aceptables, que incluyen aminas alifáticas, aminas aromáticas, diaminas alifáticas y alquilaminas hidroxiladas tales como metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y ciclohexilamina.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden contener un grupo básico y por lo tanto son capaces de formar sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables por tratamiento con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados incluyen ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables. Estas sales pueden ser cristalinas o amorfas. Las sales de adición con ácido  
 5 ilustrativas farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocloreuro, hidrobromuro, nitrato, metilnitrato, sulfato, bisulfato, sulfamato, fosfato, acetato, hidroxiacetato, fenilacetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, maleato, hidroximaleato, acrilato, fumarato, malato, tartrato, citrato, salicilato, *p*-aminosalicilato, glicolato, lactato, heptanoato, ftalato, oxalato, succinato, benzoato, *o*-acetoxibenzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, mandelato, tannato, formiato, estearato, ascorbato, palmitato, oleato, piruvato,  
 10 pamoato, malonato, laurato, glutarato, glutamato, estolato, metansulfonato (mesilato), etansulfonato (esilato), 2-hidroxietansulfonato, bencensulfonato (besilato), *p*-aminobencensulfonato, *p*-toluensulfonato (tosilato) y naftalen-2-sulfonato. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen el L-tartrato, etandisulfonato (edisilato), sulfato, fosfato, *p*-toluensulfonato (tosilato), sal hidrocloreuro, metansulfonato, citrato, fumarato, bencensulfonato, maleato, hidrobromato, L-lactato, malonato y S-alcanfor-10-sulfonato. Algunas de estas sales  
 15 forman solvatos, algunas son cristalinas.

Como se usa en la presente invención, la frase "compuestos de la invención" se refiere tanto a los compuestos de acuerdo con la Fórmula I, la Fórmula (IA), sus sales farmacéuticamente aceptables, como sus solvatos farmacéuticamente aceptables. La frase "un compuesto de la invención" también aparece en esta patente y se refiere tanto a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I, la Fórmula (IA), sus sales farmacéuticamente aceptables,  
 20 y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de sólido o líquido. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o como mezcla de los anteriores. Para los compuestos de la invención que se encuentran en forma cristalina, la persona experta apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en el retículo cristalino durante  
 25 la cristalización. Los solvatos pueden incluir solvatos no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden incluir agua como disolvente que se incorpora en el retículo cristalino. Los solvatos en donde el agua es el disolvente que se incorpora en el retículo cristalino normalmente se denominan "hidratos." Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos los mencionados solvatos.

La persona con experiencia apreciará además que en ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluyendo sus diversos solvatos, puede exhibir polimorfismo (es decir la capacidad de presentarse en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen normalmente como "polimorfos." Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en su empaquetado, ordenamiento geométrico y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes  
 30 propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, capacidad de deformación, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos normalmente exhiben diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción del polvo por rayos X, que pueden usarse para identificación. La persona con experiencia apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción de los compuestos usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, cambios en la temperatura, presión o disolvente  
 35 pueden producir polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo en ciertas condiciones. La invención incluye todos los citados polimorfos.

### C. Síntesis de los Compuestos

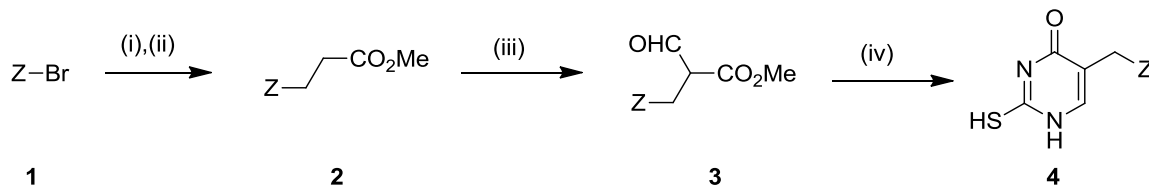
El proceso que se utilizará en la preparación de los compuestos descritos aquí depende de los compuestos deseados. Factores tales como la selección del sustituyente específico y varias posibles ubicaciones del sustituyente  
 45 específico cumplen una función en la vía que se seguirá en la preparación de los compuestos específicos de la presente invención. Una persona con experiencia usual en la técnica reconocerá ampliamente esos factores.

En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por técnicas estándar conocidas en la técnica o por procesos análogos a los anteriores. Los métodos generales para preparar compuestos de la presente invención se indican a continuación.

La persona con experiencia apreciará que si un sustituyente descrito aquí no es compatible con los métodos de síntesis que se describen en esta patente, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector apropiado que sea estable frente a las condiciones de reacción. El grupo protector puede eliminarse en cualquier momento apropiado en la secuencia de la reacción para proporcionar un intermediario deseado o un compuesto buscado. Los grupos protectores apropiados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos  
 50 grupos protectores apropiados resultan muy conocidos para los expertos en la técnica, algunos ejemplos de los cuales pueden encontrarse en T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Síntesis (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente puede seleccionarse específicamente para ser reactivo en las condiciones de reacción utilizadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como compuesto intermediario o es un sustituyente deseado en un  
 55 compuesto buscado.

Los Esquemas A-C proveen un proceso ilustrativo de síntesis para preparar algunos compuestos de la presente invención.

## Esquema A

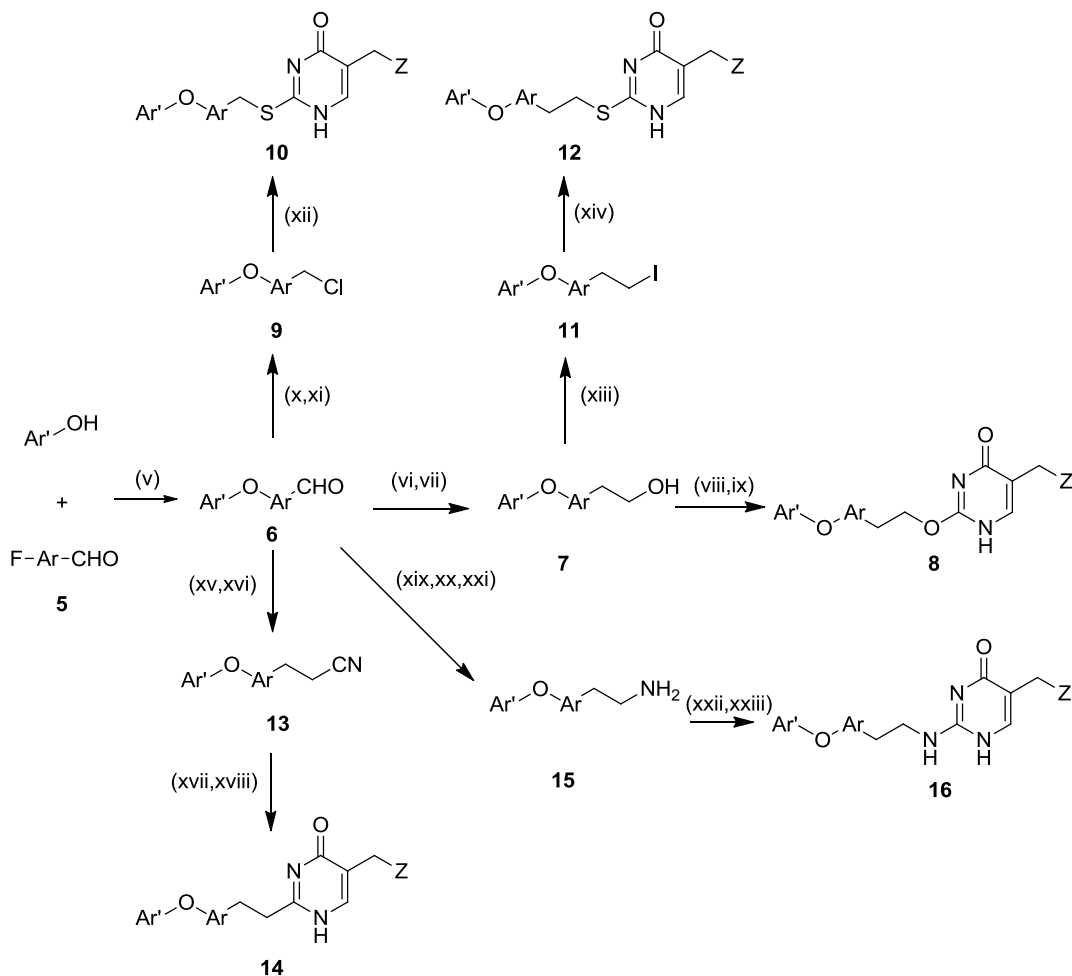


- 5 El Esquema Experimental General A provee una síntesis ilustrativa para preparar el intermediario **3** y **4**. Cuando Z comprende un anillo aromático, la etapa (i) es una reacción de Heck haciendo reaccionar **1** con acrilato de metilo usando un sistema catalizador de paladio apropiado tal como Pd(OAc)<sub>2</sub>/tri-*o*-tolilfosfina, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en un disolvente apropiado tal como dimetilformamida (DMF) a una temperatura apropiada tal como aproximadamente 130°C para dar el intermediario que luego se reduce con H<sub>2</sub> (etapa (ii)) usando un catalizador tal como paladio/carbón, Níquel Raney en un disolvente alcohólico para dar **2**.

Cuando Z es H, cadena alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, **2** en general está disponible en el mercado.

- 15 La etapa (iii) se lleva a cabo haciendo reaccionar **2** con formiato de metilo usando una base apropiada tal como hidruro de sodio, ter-butóxido de potasio, en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano (THF) para dar **3**. Se hace reaccionar posteriormente **3** con tiourea usando una base apropiada tal como ter-butóxido de potasio, hidróxido de sodio, en un disolvente alcohólico apropiado tal como isopropanol, etanol, para dar **4**.

## Esquema B



El Esquema B provee una síntesis ilustrativa para preparar el compuesto **8**, **10**, **12**, **14** y **16**, donde X se define en la Fórmula (I). La etapa (v) se lleva a cabo haciendo reaccionar Ar'-OH y **5** con una base inorgánica apropiada tal como

carbonato de potasio en un disolvente polar tal como DMF a una temperatura apropiada tal como una temperatura en un rango de 80-140°C para dar el intermediario **6**.

5 El Intermediario **6** se reduce en la etapa (x) por medio de un reactivo reductor tal como NaBH<sub>4</sub> en un disolvente alcohólico apropiado tal como etanol para dar un alcohol intermediario que luego se clora en la etapa (xi) por medio de un agente de cloración apropiado tal como dicloruro sulfuroso en un disolvente apropiado tal como diclorometano para dar **9**. La etapa (xii) se desarrolla haciendo reaccionar **9** con **4** por medio de una base apropiada tal como diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente apropiado tal como cloroformo, diclorometano, a una temperatura apropiada tal como una temperatura en el rango de temperatura ambiente hasta 60°C para dar **10**, donde Ar', Ar, Z se definen en la Fórmula (I).

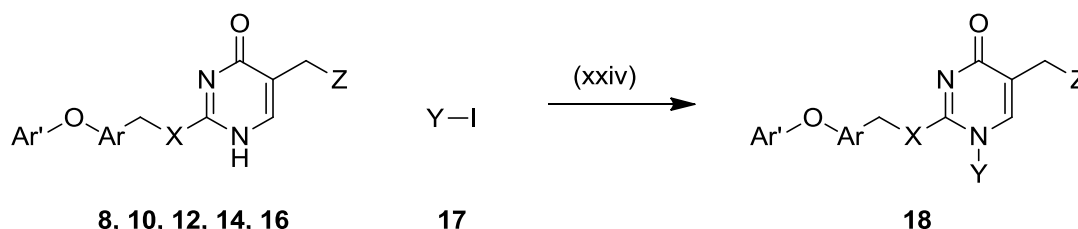
10 La etapa (xv) es una reacción de Wittig haciendo reaccionar 2-(trifenilfosfanilideno) acetonitrilo con **6** usando una base apropiada tal como NaOH, ter-butóxido de potasio, *n*-BuLi, en un disolvente apropiado tal como diclorometano, THF, a una temperatura apropiada tal como una temperatura en el rango de 0°C hasta la temperatura ambiente para dar un alqueno que puede reducirse con H<sub>2</sub> como en la etapa (ii) descrita anteriormente para dar **13**. La etapa (xvii) puede desarrollarse haciendo reaccionar **13** con metanol en condiciones ácidas tales como cloruro de acetilo/metanol seguido luego de la reacción con amoníaco en metanol para dar el intermediario imidamida que puede ciclarse con **3** en la etapa (xviii) con una base apropiada tal como acetato de potasio en un disolvente apropiado tal como tolueno refluendo hasta la mañana siguiente para dar **14**, donde Ar', Ar, Z se definen en la Fórmula (I).

20 La etapa (vi) es una reacción de Wittig haciendo reaccionar **6** con bromuro de metiltrifenilfosfonio para proporcionar el alqueno que puede hacerse reaccionar con una base apropiada tal como 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN), a continuación H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en un disolvente apropiado tal como THF para dar el alcohol **7**. La etapa (viii) se desarrolla haciendo reaccionar **7** con cianamida con un reactivo ácido fuerte apropiado tal como ácido trifluorometansulfónico, HCl en un disolvente apropiado tal como THF, 1,4-dioxano, a una temperatura apropiada tal como 0°C para proporcionar el intermediario carbamimidato. La etapa (ix) se lleva a cabo haciendo reaccionar el intermediario carbamimidato con **3** con una base apropiada tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente apropiado tal como N-Metil-2-pirrolidona (NMP), 1,4-dioxano, en un rango apropiado de temperatura tal como 120-160°C para dar **8**, donde Ar', Ar, Z se definen en la Fórmula (I).

30 La etapa (xiii) se lleva a cabo haciendo reaccionar **7** con un reactivo apropiado tal como Ph<sub>3</sub>P/yodo en un disolvente apropiado tal como diclorometano para proporcionar **11**. La etapa (xiv) se desarrolla haciendo reaccionar **11** con **4** en un reactivo básico apropiado tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente polar apropiado tal como DMF para dar **12**, donde Ar', Ar, Z se definen en la Fórmula (I).

35 La etapa (xix) se lleva a cabo haciendo reaccionar **6** con nitrometano en presencia de acetato de amonio en un disolvente apropiado tal como ácido acético para proporcionar el intermediario nitrovinilo que se reduce con H<sub>2</sub> en la etapa (xx) como la etapa (ii). El nitroetilo resultante se hace reaccionar a continuación con un reactivo reductor apropiado tal como NaBH<sub>4</sub> en la etapa (xxi) en un disolvente apropiado tal como metanol en presencia de un reactivo apropiado tal como cloruro de níquel(II) hexahidrato para proporcionar la amina **15**. La etapa (xxii) se lleva a cabo haciendo reaccionar **15** con 1*H*-pirazol-1-carboximidamida en presencia de una base apropiada tal como diisopropiletilamina (DIPEA) en un disolvente apropiado tal como DMF para dar un intermediario guanidina que luego se cicla en la etapa (xxiii) haciéndolo reaccionar con **3** en un disolvente apropiado tal como etanol a una temperatura apropiada tal como 100°C para dar **16**, donde Ar', Ar, Z se definen en la Fórmula (I).

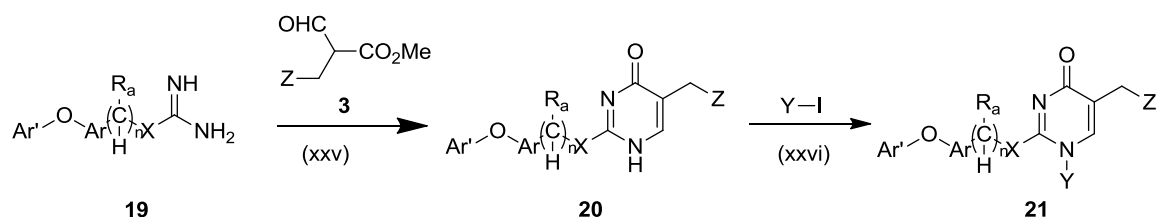
#### Esquema C



45 El Esquema C provee una síntesis ilustrativa para preparar el compuesto **18**. La etapa (xxiv) se lleva a cabo haciendo reaccionar el material de partida **8, 10, 12, 14 o 16** con **17** en presencia de una base apropiada tal como DIPEA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente apropiado tal como diclorometano para dar **18**, donde Ar', Ar, X, Y, Z se definen en la Fórmula (I).



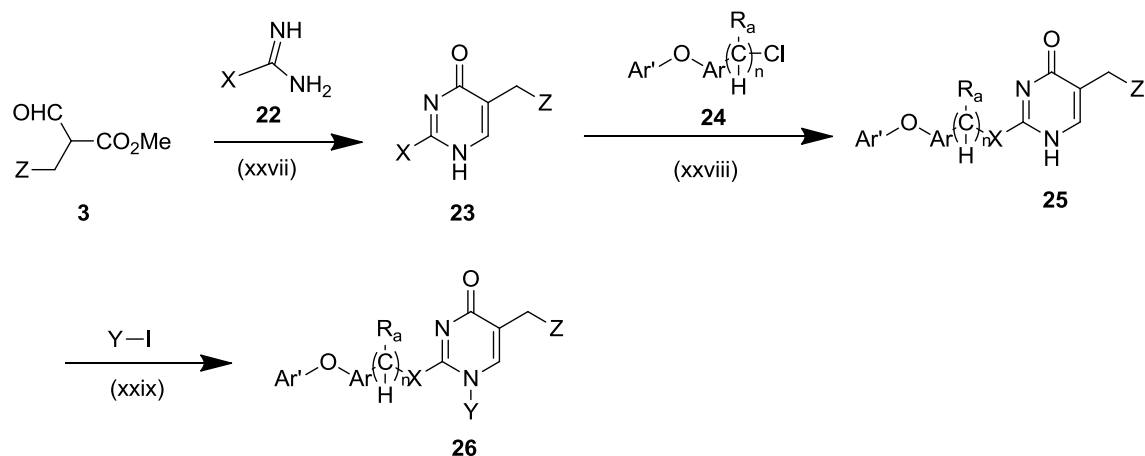
## Esquema D



$\text{X}$  = ausente, S, O, NH, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse usando procedimientos descritos en el Esquema D. **3** puede prepararse como se describe en el Esquema A. La etapa (xxv) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar **19** con **3** y una base apropiada tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DIPEA, KOAc, <sup>t</sup>BuOK, EtONa a una temperatura apropiada tal como 80-160°C en un disolvente apropiado tal como DMF, etanol, tolueno, NMP, para dar **20**. La etapa (xxvi) puede desarrollarse en forma similar a la etapa (xxiv) como se describe en el Esquema C para dar **21**, donde Ar', Ar, X, Y, R<sub>a</sub>, Z se definen en la Fórmula (I).

## Esquema E



$\text{X}$  = OH, SH, NH, N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse usando el proceso que se describe en el Esquema E. La etapa (xxvii) puede desarrollarse haciendo reaccionar **3** con **22** y una base apropiada tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DIPEA, KOAc, <sup>t</sup>BuOK, EtONa a una temperatura apropiada en un rango de temperaturas tales como 80-160°C en un disolvente apropiado tal como DMF, etanol, tolueno, NMP, para dar **23**. La etapa (xxviii) es una reacción de alquilación haciendo reaccionar **23** con **24** en presencia de una base apropiada tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente apropiado tal como DMF, NMP, a una temperatura apropiada tal como 25-80°C para dar **25**. La etapa (xxix) puede llevarse a cabo como la etapa (xxiv) para dar **26**, donde Ar', Ar, X, Y, R<sub>a</sub>, Z se definen en la Fórmula (I).

## Procedimientos Experimentales Generales

El calentamiento de las mezclas de reacción con radiaciones de microondas se llevó a cabo en un Smith Creator (adquirido de Personal Chemistry, Forboro/MA, ahora de propiedad de Biotage), un Emrys Optimizer (adquirido de Personal Chemistry) o un microondas Explorer (provisto por CEM Discover, Matthews/NC).

Aquí pueden usarse técnicas convencionales para el procesamiento de reacciones y purificación de los productos de los Ejemplos.

Las referencias en los Ejemplos que siguen con relación al secado de las fases o capas orgánicas pueden referirse a secar la solución sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio y filtrar el agente de secado de acuerdo con técnicas convencionales. Los productos pueden obtenerse en general eliminando el disolvente por evaporación a presión reducida.

La purificación de los compuestos en los ejemplos puede llevarse a cabo por métodos convencionales tales como cromatografía y/o recristalización usando disolventes apropiados. Los métodos cromatográficos son conocidos para una persona con experiencia e incluyen, por ej., cromatografía en columna, cromatografía flash, HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) y MDAP (auto preparación orientada a la masa, denominada también

purificación por LCMS orientada a la masa). La MDAP se describe en, por ej., W. Goetzinger *et al*, *Int. J. Mass Spectrom.*, 2004, 238, 153-162.

5 Se usaron placas delgadas Analtech de Gel de Sílice GF y E. Merck de Gel de Sílice 60 F-254 para la cromatografía en capa delgada. Tanto la cromatografía flash como por gravedad se llevaron a cabo en gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (malla 230-400). La HPLC preparativa se realizó usando un sistema Gilson Preparative System usando una columna de fase reversa Luna 5u C18(2) 100A eluyendo con un gradiente 10-80 (0,1% de TFA en acetonitrilo/TFA acuoso 0,1%) o un gradiente 10-80 (acetonitrilo/agua). El sistema CombiFlash usado para purificación en esta solicitud se adquirió de Isco, Inc. La purificación con CombiFlash se llevó a cabo usando una columna pre-empacada de SiO<sub>2</sub>, un detector con longitud de onda UV a 254nm y disolventes mixtos.

10 Los términos “CombiFlash”, “Biotage<sup>®</sup>”, “Biotage 75” y “Biotage SP4<sup>®</sup>” cuando se usan aquí se refieren a sistemas de purificación automáticos disponibles en el mercado que utilizan cartuchos pre-empacados de gel de sílice.

15 Los compuestos finales se caracterizaron mediante LCMS (las condiciones se enumeran a continuación) o RMN. Los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se registraron usando un espectrómetro Bruker Avance 400MHz. CDCl<sub>3</sub> es deuteriocloroformo, DMSO-d<sub>6</sub> es hexadeuterodimetilsulfóxido, y CD<sub>3</sub>OD (o MeOD) es tetradeuterometanol. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (δ) hacia campos más bajos que el tetrametilsilano estándar interno (TMS) o el disolvente para RMN. Las abreviaturas para los datos de RMN son las siguientes: s = singulete, d = duplete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, dd = duplete de dupletes, dt = duplete de tripletes, app = aparente, br = ancho. J indica la constante de acoplamiento de RMN medida en Hertz. Los espectros de masa se tomaron en los instrumentos, usando técnicas de ionización por electroaspersión (ES). Todas las temperaturas se informan en grados Celsius. Todas las otras abreviaturas son como se describe en la ACS Style Guide (American Chemical Society, Washington, DC, 1986).

#### Condiciones de LCMS:

##### 1) Condiciones ácidas:

Fase móvil: agua que contiene 0,05 % de TFA / 0,05% de acetonitrilo

25 Columna: Agilent SB-C18 4,6 x 30 mm-1,8 micrones

Detección: MS y detector con arreglo de fotodiodos (PDA)

##### 2) Condiciones básicas:

Fase móvil: agua que contiene 10 mmoles de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> / acetonitrilo

Columna: XBridge<sup>TM</sup> C18 4,6 x 50 mm-3,5 micrones

30 Detección: MS y detector con arreglo de fotodiodos (PDA)

#### Condiciones de MDAP:

##### 1) Condiciones ácidas:

Instrumento: Instrumento Waters

Columna: columna Sunfire Prep C18 (5 um, 19 x 50 mm)

35 Fase móvil: agua que contiene 0,05% de TFA / acetonitrilo.

##### 2) Condiciones básicas:

Instrumento: Instrumento Waters

Columna: columna Xbridge Prep C18 (5 um, 19 x 50 mm)

Fase móvil: agua que contiene 0,04% de amoníaco / acetonitrilo.

#### 40 **Abreviaturas y Fuentes de Recursos**

Las siguientes abreviaturas y recursos se usan aquí a continuación:

Sistema ISCO – Teledyne ISCO (<http://www.isco.com/html/seFlashChromatography.html>)

r.t/rt/RT – Temperatura ambiente;

ACN – Acetonitrilo;

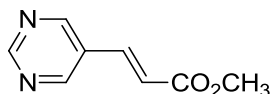
- AcCl – Cloruro de acetilo
- Ac. – acuoso/a
- CV – Volúmenes de columna
- DABCO –1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
- 5 DAST – Trifluoruro e Dietilaminoazufre
- DABCO –1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
- DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- DCE – Dicloroetano
- DCM – Diclorometano;
- 10 DIAD – Azodiformiato de Diisopropilo
- DIPEA – N,N-Diisopropiletilamina
- DMA – N,N-Dimetilacetamida;
- DMAP – 4-Dimetilaminopiridina
- DME – 1,2-Dimetoxietano;
- 15 DMF – Dimetilformamida;
- EA – Acetato de etilo;
- EDC – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, hidrocloreuro
- HATU – Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio Metanamino
- HOBT– Hidroxibenzotriazol
- 20 NBS – N-bromosuccinimida;
- NIS – N-yodosuccinimida
- NMP – N-metil-2-pirrolidona;
- TBAF – Fluoruro de Tetra-n-butilamonio
- TEA – Trietilamina;
- 25 TFA – Ácido trifluoroacético
- TfOH – Ácido trifluorometansulfónico
- THF – Tetrahidrofurano;
- PE – Éter de petróleo;
- DIBAL-H – Hidruro de Diisobutilaluminio;
- 30 9-BBN – 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano;

### Nomenclatura

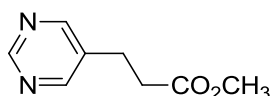
ChemBioDraw Ultra, o MDL ISIS/Draw 2.5 SP1

### Ejemplos

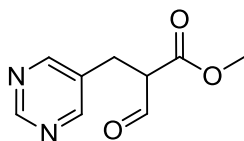
- 35 Los siguientes procesos de síntesis y ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención en forma más específica. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención, sino más bien proporcionar una guía a la persona con experiencia para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la invención. Aunque se describen las realizaciones particulares de la invención, la persona con experiencia apreciará que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin alejarse del alcance de la invención.

**Intermediarios****D1: (2E)-3-(5-Pirimidinil)-2-propenoato de metilo**

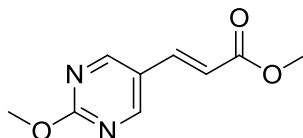
5 Una solución de 5-bromopirimidina (22,82 g, 144 mmol), 2-propenoato de metilo (14,83 g, 172 mmol), acetato de paladio(II) (0,322 g, 1,435 mmol), *tri-o*-tolilfosfina (0,874 g, 2,87 mmol), y TEA (32,0 g, 316 mmol) en DMF (100 ml) se calentó a 130°C bajo N<sub>2</sub> durante 7 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre agua (200 ml) y DCM (200 ml). La fase orgánica se recolectó, se lavó con agua (200 ml x 4), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo pálido (18,4 g, 95 mmol, 66,4%). LCMS: tr =1,01 min, [M+H<sup>+</sup>] =165

**10 D2: 3-(5-Pirimidinil)propanoato de metilo**

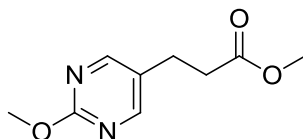
15 Una solución de (2E)-3-(5-pirimidinil)-2-propenoato de metilo (19,2g, 117 mmol) y Pd/C (2g, 1,879 mmol) en metanol (100 ml) se agitó bajo H<sub>2</sub> a 50°C hasta la mañana siguiente. La mezcla se filtró a través de un taco de celite y se concentró para dar el compuesto del título en bruto como un aceite amarillo (18 g, 55,6% de rendimiento). LCMS: tr =1,11 min, [M+H<sup>+</sup>] =167

**D3: 2-Formil-3-(5-pirimidinil)propanoato de metilo**

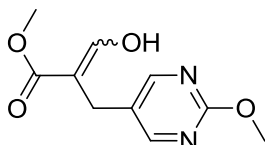
20 A una solución enfriada con hielo de KO<sup>t</sup>Bu (43,0 g, 384 mmol) en THF anhidro (300ml) agitada bajo nitrógeno se añadió formiato de metilo (18,43 g, 307 mmol) y 3-(pirimidin-5-il)propanoato de metilo (25,5 g, 153 mmol) en THF anhidro (10 ml) gota a gota durante 1 h. La mezcla se agitó durante 3 hr. El disolvente se eliminó, y el residuo se disolvió en agua (150 ml). La fase acuosa se lavó con éter (200 ml x 3), y a continuación a la solución acuosa se añadió AcOH para ajustar a pH = 5. El sólido se recolectó y se secó para dar el compuesto buscado. El filtrado se extrajo con DCM (200 ml x 2), y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Las dos cosechas se combinaron para dar el producto del título como un sólido amarillo (18g, 57,4 % de rendimiento). LCMS: tr =0,96 min, [M+H<sup>+</sup>] =195

**D4: (2E)-3-[2-(Metiloxi)-5-pirimidinil]-2-propenoato de metilo**

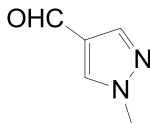
30 Una mezcla de 5-bromo-2-(metiloxi)pirimidina (25,0 g, 132 mmol), 2-propenoato de metilo (13,7 g, 159 mmol), acetato de paladio(II) (0,297 g, 1,32 mmol), *tri-o*-tolilfosfina (0,805 g, 2,65 mmol) y trietilamina (29,4 g, 291 mmol) en DMF (75 ml) se calentó a 130°C bajo N<sub>2</sub> durante 3 h, a continuación se diluyó con agua (200 ml) y DCM (200 ml). La fase orgánica se recolectó, se lavó con agua (200 ml x 4) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (24 g, 81%), que se usó sin purificación adicional

**D5: 3-[2-(Metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo**

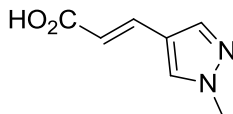
5 Una mezcla de (2*E*)-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]-2-propenoato de metilo (24,0 g, 124 mmol) y Pd/C (300 mg) en metanol (250 ml) se agitó a 50°C bajo H<sub>2</sub> durante dos días, se filtró a través de un taco de Celite y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (20 g, 68%), que se usó sin purificación adicional. LCMS: tr =1,17 min, [M+H<sup>+</sup>]=196

**D6: (2*E*)-3-Hidroxi-2-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-propenoato de metilo**

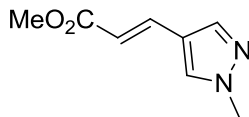
10 A una suspensión de NaH (14,7 g, 367 mmol) en DME (216 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (18 g, 92 mmol) y formiato de metilo (33,1 g, 550 mmol) en DME (216 ml) bajo N<sub>2</sub> a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C hasta la mañana siguiente, a continuación se filtró a través de un taco de Celite. El filtrado se diluyó con éter (500 ml), se mantuvo en reposo durante aproximadamente 2h y se volvió a filtrar. La torta filtrada se lavó con éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título (14 g, 51,7%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**D7: 1-Metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído**

20 Una solución de 1-metil-1*H*-pirazol (20 g, 244 mmol) en DMF anhidra (50 ml) se calentó hasta 90°C, a continuación se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (23,84 ml, 256 mmol) durante 1h, mientras se mantenía la temperatura interna entre 95-100°C. Después de calentar durante un adicional de 2h, la mezcla se enfrió y se vertió sobre hielo (500g). Se extrajo con DCM (300 ml x 2), las partes orgánicas recolectadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite marrón (18 g). LCMS: tr =0,90 min, [M+H<sup>+</sup>]=111

**D8: Ácido (E)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-ilo)acrílico**

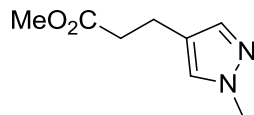
25 Una mezcla de 1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (13 g, 118 mmol), ácido malónico (12,29 g, 118 mmol), piridina (65 ml) y piperidina (0,234 ml, 2,361 mmol) se calentó hasta 110°C bajo argón durante 4h. Luego de enfriar, se añadió agua (100ml), seguido de amoníaco acuoso (12ml) para obtener una solución transparente, que se acidificó hasta pH ~ 1 con ácido clorhídrico. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (7,5 g, 40,5% de rendimiento). LCMS: tr =0,92 min, [M+H<sup>+</sup>]=153

**D9: (E)-3-(1-Metil-1*H*-pirazol-4-il)acrilato de metilo**

30 Se añadió ácido (2*E*)-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-propenoico (7,5 g, 49,3 mmol) a una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,760 ml, 33,0 mmol) en metanol (40 ml), y la mezcla resultante se refluxó durante 4h. Se enfrió hasta la temperatura ambiente, a continuación se vertió en hielo. El ácido se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con DCM (80ml x 2). Las fases orgánicas se recolectaron y se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se

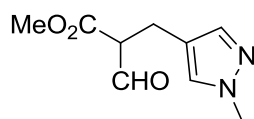
lavó con éter de petróleo y se concentró para dar el compuesto del título (7 g, 71,8% de rendimiento). LCMS: tr =1,13 min,  $[M+H^+]=167$

**D10: 3-(1-Metil-1H-pirazol-4-ilo)propanoato de metilo**



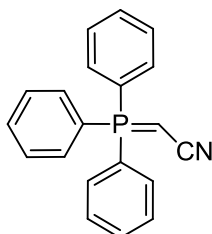
5 A una solución de ((*E*)-metil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)acrilato de metilo (18 g, 108 mmol) en etanol (300 ml) se añadió Pd/C (4g, 37,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 12h bajo hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (17,8 g, 80% de rendimiento). LCMS: tr =1,27 min,  $[M+H^+]=169$

10 **D11: 2-Formil-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)propanoato de metilo**



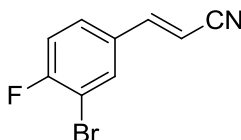
15 Una solución de 3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)propanoato de metilo (18,7 g, 111 mmol) y formiato de metilo (14,02 g, 233 mmol) en THF anhidro (20ml) se añadió gota a gota durante 2h a una suspensión agitada, enfriada con hielo, de *t*-BuOK (31,2 g, 278 mmol) en THF anhidro (160 ml) bajo argón. La mezcla se dejó entibiar a continuación hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo se disolvió en agua (50ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2), y la fase acuosa se neutralizó con HCl 1M hasta pH ~ 5. El sólido se recolectó. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (40mlx2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. Los sólidos se combinaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (9,1 g, 39,8% de rendimiento). LCMS: tr =1,05 min,  $[M+H^+]=197$

20 **D12: 2-(Trifenilfosfaniliden)acetonitrilo**

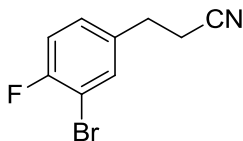


25 Una solución de bromoacetonitrilo (26,2 g, 218 mmol) y trifenilfosfina (52,0 g, 198 mmol) en acetato de etilo (240 ml) se agitó a 85°C hasta la mañana siguiente, se filtró y se lavó con éter de petróleo. La torta filtrada se secó al aire para dar el compuesto del título como un sólido blanco (75 g), que se usó sin purificación adicional. LCMS: tr =0,95 min,  $[M+H^+]=302$

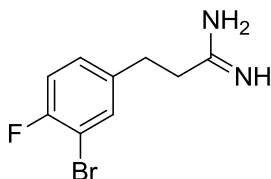
**D13: (*E*)-3-(3-Bromo-4-fluorofenil)acrilonitrilo**



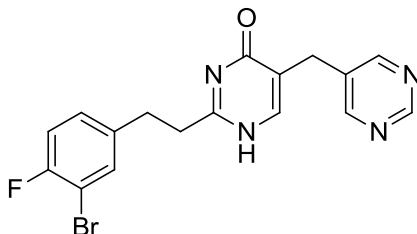
30 A una mezcla de bromuro de (cianometil)trifenilfosfonio (70,6 g, 185 mmol) e hidróxido de sodio (7,39 g, 185 mmol) en DCM (100 ml) y agua (300,00 ml) a 0°C se añadió 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (25,0 g, 123 mmol). Se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La fase orgánica se separó, y la fase de agua se extrajo con DCM dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar un producto en bruto, que se lavó con éter dietílico. El residuo se purificó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (35 g, 88% de rendimiento). LCMS: tr =1,50 min,  $[M+H^+]=226$

**D14: 3-(3-Bromo-4-fluorofenil)propanonitrilo**

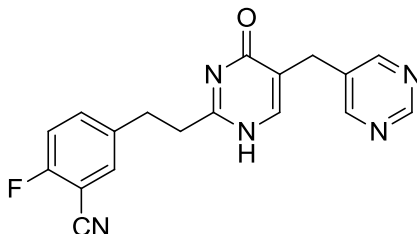
5 A una solución de (*E*)-3-(3-bromo-4-fluorofenil)acrilonitrilo (35,0 g, 108 mmol) en etanol (20 ml) a 0°C se añadió tetrahidrobórato de sodio (16,40 g, 434 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta 70°C y se agitó durante 4 h. Se añadió agua para desactivar la reacción y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM dos veces, y la fase orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para producir el compuesto del título como un aceite (20 g, 64,7% de rendimiento). LCMS: tr =1,45 min, [M+H<sup>+</sup>] =228

**D15: 3-(3-Bromo-4-fluorofenil)propanimidamida, hidrocóloro**

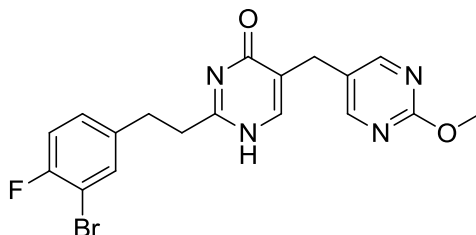
10 A una solución de 3-(3-bromo-4-fluorofenil)propanonitrilo (5,0 g, 21,05 mmol) en tolueno (20 ml) y metanol (6,32 ml, 156 mmol) a 0°C se añadió cloruro de acetilo (7,51 ml, 105 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo, al cual se añadió amoníaco (30,1 ml, 210 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto. La  
15 recristalización de tolueno/metanol (1:1) a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (5,2 g, 93% de rendimiento). LCMS: tr =1,18 min, [M+H<sup>+</sup>] =245

**D16: 2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4(1H)-ona**

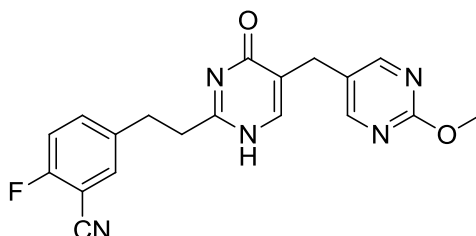
20 La mezcla de 3-(3-bromo-4-fluorofenil)propanimidamida, clorhidrato (5,0 g, 19,38 mmol), carbonato de potasio (9,37 g, 67,8 mmol) y 2-formil-3-(5-pirimidinil)propanoato de etilo (4,03 g, 20,35 mmol) en tolueno (100 ml) se agitó a 115°C durante 2,5 h. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con agua, a continuación se extrajo con DCM (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se concentró para dar el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo claro (6,0 g, 77% de rendimiento). El producto en bruto se usó sin purificación adicional. LCMS: tr =1,20 min, [M+H<sup>+</sup>] =389

**D17: 2-Fluoro-5-(2-(4-oxo-5-(pirimidin-5-ilmetil)-1,4-dihidropirimidin-2-il)etil)benzonitrilo**

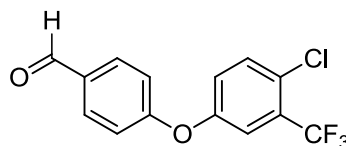
25 Una mezcla de 2-(3-bromo-4-fluorofenil)-5-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4(1H)-ona (1,5 g, 3,7 mmol), cianuro de cobre (I) (399 mg, 4,4 mmol) en NMP (5 ml) se calentó con un reactor de microondas a 200°C durante 1,5 h. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se recolectó, se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se  
30 filtró, y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido gris (1,0 g, 55% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. LCMS: tr =1,31 min, [M+H<sup>+</sup>] =336

**D18: 2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

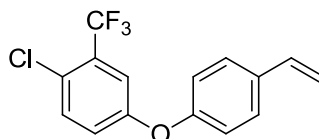
5 La mezcla de 3-(3-bromo-4-fluorofenil)propanimidamida (3,28 g, 13,38 mmol), (2Z)-3-hidroxi-2-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-propenoato de metilo (1,5 g, 6,69 mmol) y  $K_2CO_3$  (2,77 g, 20,07 mmol) en NMP (20 ml) se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 2h. La mezcla se purificó con un Biotage de fase reversa para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 40,6% de rendimiento). LCMS: tr =2,52 min,  $[M+H]^+$  =419

**D19: 2-Fluoro-5-(2-(5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2-il)etil)benzonitrilo**

10 La mezcla de 2-[2-(3-bromo-4-fluorofenil)etil]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona (300 mg, 0,716 mmol) y cianuro de cobre (I) (77 mg, 0,859 mmol) en NMP (2 ml) se calentó con un reactor de microondas a 200°C durante 2 h. La purificación con el uso de Biotage a continuación produjo el compuesto del título (80 mg, 30,6% de rendimiento). LCMS: tr =2,21min,  $[M+H]^+$  =366

**D20: 4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzaldehído**

15 La mezcla de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (3,2g, 16,28 mmol), 4-fluorobenzaldehído (2,425 g, 19,54 mmol) y  $K_2CO_3$  (3,38 g, 24,42 mmol) en DMF(25 ml) se calentó con un reactor de microondas a 120°C durante 20 min. La purificación con el uso de un sistema ISCO a continuación produjo el compuesto del título como un sólido amarillo (4,9g, 100% de rendimiento). LCMS: tr =3,78 min,  $[M+H]^+$  =300,9

**D21: 1-Cloro-2-(trifluorometil)-4-(4-vinilfenoxi)benceno**

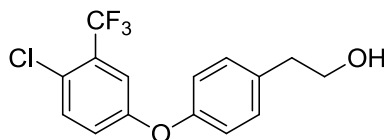
20  
25 (a) Se añadió NaH (16,76 g, 419 mmol) a una solución de 4-[[4-cloro-3- trifluorometil]fenil]oxi]benzaldehído (20 g, 66,5 mmol) y yoduro de etiltrifenilfosfonio (25,7 g, 71,9 mmol) en THF (140 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se añadió salmuera (80 ml) lentamente para desactivar la reacción. La fase orgánica se recolectó y se lavó con salmuera (80 ml x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación con el uso de una cromatografía en columna a continuación produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (15,75 g, 78% de rendimiento).

30 (b) Se suministró una síntesis alternativa para preparar el compuesto de D21: A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (64,7 g, 181 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (20 ml) se añadió gota a gota n-butil litio (113 ml, 181 mmol) a -78°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1h y a continuación se añadió una solución de 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzaldehído (36,3 g, 121 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15ml). La mezcla de reacción se entibió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica



se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. La muestra en bruto se purificó por columna de gel de sílice (220g) usando hexano/acetato de etilo (20:1) como eluyente para producir el compuesto del título (28g, 94 mmol, 78% de rendimiento) LCMS: tr =4,29 min.

**D22: 2-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanol**

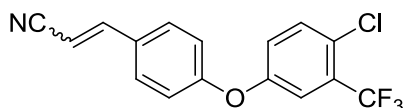


5

Se añadió 9-BBN (158 ml, 79 mmol) a una solución de 1-cloro-2-(trifluorometil)-4-(4-vinilfenoxi)benzeno (15,75g, 52,7 mmol) en THF (160 ml) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla se añadió agua (16 ml), solución 3M de NaOH (80 ml) y peróxido de hidrógeno 30% (80 ml). Se agitó a 50°C durante 2 h, se concentró al vacío, y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se recolectó, se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La purificación con el uso de una cromatografía en columna a continuación suministró el compuesto del título como un aceite incoloro (12,13 g, 71,7% de rendimiento). LCMS: tr =2,08 min, [M+H<sup>+</sup>] =299

10

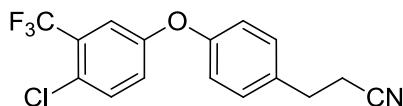
**D23: (2E)-3-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)-2-propenonitrilo**



A la mezcla de (trifenilfosfanilideno)acetonitrilo (19,8 g, 51,9 mmol) y NaOH (2,59 g, 64,9 mmol) en DCM (30 ml) y agua (60 ml) se añadió 4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)benzaldehído (13,0 g, 43,2 mmol) a 0°C. Se agitó a rt durante 4 h. La purificación con el uso de una cromatografía flash produjo el compuesto del título como un sólido blanco (12 g).

15

**D24: 3-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)propanonitrilo**

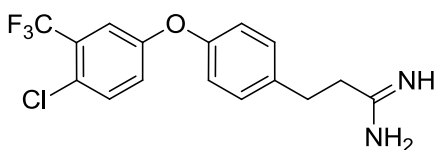


20

La mezcla de (2E)-3-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)-2-propenonitrilo (18,0 g, 55,6 mmol) y Pd/C (2,00 g, 1,88 mmol) en THF (150 ml) se agitó a 25°C bajo H<sub>2</sub> hasta la mañana siguiente, se filtró a través de un taco de Celite y se concentró. La purificación con el uso de una cromatografía en columna produjo el compuesto del título como un sólido blanco (15 g).

25

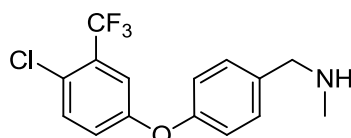
**D25: 3-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)propanimidamida, hidrocloreto**



A una solución de 3-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)propanonitrilo (20,0 g, 61,4 mmol) en tolueno (30 ml) y metanol (30 ml) se añadió gota a gota cloruro de acetilo (18,8 g, 239 mmol) durante 5 min a 0°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 8h, a continuación se concentró. Se disolvió con tolueno (5 ml), se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, lentamente se mezcló con amoníaco (30,0 ml, 210 mmol), se agitó a 25°C hasta la mañana siguiente, se filtró, se lavó con tolueno/metanol (1/1) y se concentró. La purificación con el uso de recristalización con éter dietílico (50 ml) a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (5,4 g, 25,7%).

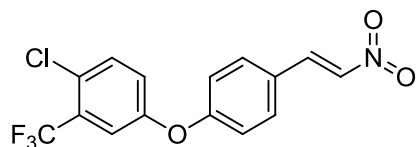
30

**D26: [(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)metil]metilamina**



Se mezcló 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzaldehído (3g, 9,98 mmol) con una solución alcohólica de metilamina (1,549 g, 49,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C hasta la mañana siguiente. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,132 g, 29,9 mmol) y se agitó durante un adicional de 2h. La purificación con el uso de un sistema ISCO a continuación suministró el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS: tr =2,53 min, [M+H<sup>+</sup>] =316,1

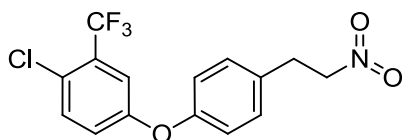
5 **D27: (E)-1-Cloro-4-(4-(2-nitrovinil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benceno**



10 A la mezcla de 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)benzaldehído (600 mg, 1,996 mmol), acetato de amonio (77 mg, 0,998 mmol) en AcOH (5 ml) se añadió nitrometano (0,323 ml, 5,99 mmol). Se calentó a 120°C durante 3h, a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (30ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20mlx2) y salmuera. La fase orgánica se recolectó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (680 mg, 66,4% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

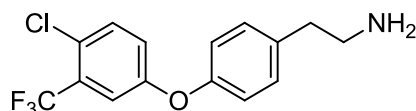
LCMS: tr =4,17 min, [M+H<sup>+</sup>] =344,1

**D28: Cloro-4-(4-(2-nitroetil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benceno**



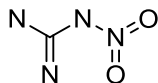
15 A la solución de (E)-1-cloro-4-(4-(2-nitrovinil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benceno (640 mg, 1,862 mmol) en 2-pentanol (5 ml) y cloroformo (15,00 ml) se añadió gel de sílice (2g) y a continuación NaBH<sub>4</sub> (282 mg, 7,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h. La mezcla se purificó por una columna flash generando el compuesto del título (330 mg, 49,2% de rendimiento). LCMS: tr =4,62 min, [M+H<sup>+</sup>] =NA

20 **D29: 2-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanamina**



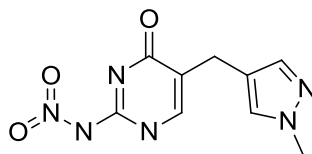
25 A la mezcla de 1-cloro-4-(4-(2-nitroetil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benceno (17g, 49,2 mmol) y cloruro de níquel (II) hexahidrato (46,6 g, 197 mmol) en metanol (300 ml) a 0°C se añadió NaBH<sub>4</sub> (3,72 g, 98 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a rt hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de una cromatografía en columna produjo el compuesto del título como un aceite amarillo (8,86g, 51,4% de rendimiento). LCMS: tr =2,51 min, [M+H<sup>+</sup>] =316,1

**D30: N-Nitroguanidina**

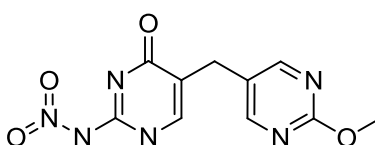


30 A H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> previamente enfriado (20 ml, 375 mmol se añadió nitrato de guanidina (20 g, 164 mmol) en porciones. La temperatura interna no se dejó elevar por encima de 20°C durante la incorporación. Cuando todo se había añadido, la mezcla con aspecto lechoso se dejó reposar a temperatura ambiente con agitación ocasional hasta que fue homogénea y libre de cristales (hasta la mañana siguiente). A continuación se vertió con agitación en 500 ml de hielo triturado y agua. La nitroguanidina precipitada se filtró. La recrystalización de 400 ml de agua hirviendo a continuación produjo el compuesto del título como un cristal semejante a una aguja (17 g, 100% de rendimiento).

35

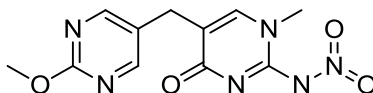
**D31: 5-[(1-Metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-(nitroamino)-4(1H)-pirimidinona**

5 A la solución de N-nitroguanidina (912 mg, 8,76 mmol) en etanol (50,0 ml) se añadió 2-formil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (858 mg, 4,38 mmol). Se agitó a 70°C hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el disolvente, se añadieron 10 ml de agua. A continuación se añadió HCl (conc) para ajustar a pH ~ 3 y la solución se agitó a 0°C durante 1 h. El sólido se recolectó después de la filtración. Se secó hasta la mañana siguiente a 50°C para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco (674 mg, 61,5% de rendimiento). LCMS : tr=1,17 min, [M+H<sup>+</sup>]=251,1

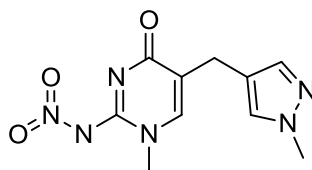
**D32: 5-[[2-(Metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-(nitroamino)-4(1H)-pirimidinona**

10 A la solución de 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (2 g, 8,92 mmol) y ter-butóxido de potasio (3,00 g, 26,8 mmol) en etanol (15 ml) se añadió N-nitroguanidina pura (1,857 g, 17,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 h. Luego de eliminar el disolvente, se añadieron 5 ml de agua para disolver el sólido y se usó HCl (conc.) para ajustar a pH ~ 3. El precipitado se recolectó para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 72,5% de rendimiento).

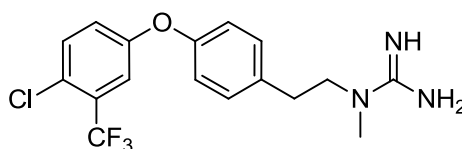
15 LCMS : tr=0,96 min, [M+H<sup>+</sup>]=279,1

**D33: 1-Metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-(nitroamino)-4(1H)-pirimidinona**

20 Una solución de 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-(nitroamino)-4(1H)-pirimidinona (200 mg, 0,719 mmol) en cloroformo (5 ml) se mezcló con yoduro de metilo (0,054 ml, 0,863 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de un Biotage de fase reversa a continuación suministró el compuesto del título (35 mg, 16,66% de rendimiento). LCMS : tr =1,62 min, [M+H<sup>+</sup>] =293,1

**D34: 1-Metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-(nitroamino)-4(1H)-pirimidinona**

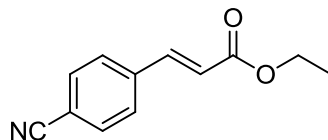
25 Una solución de 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-(nitroamino)-4(1H)-pirimidinona (500 mg, 1,998 mmol) y DIPEA (1,745 ml, 9,99 mmol) en cloroformo (5 ml) se mezcló con yoduro de metilo (0,150 ml, 2,398 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de HPLC a continuación produjo el compuesto del título (103mg, 19,51% de rendimiento). LCMS : tr =1,46 min, [M+H<sup>+</sup>] =265,1

**D35: N-[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]-N-metilguanidina**

30 A una solución de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)-N-metiletanamina (300 mg, 0,910 mmol) y DIPEA (0,477 ml, 2,73 mmol) en DMF(5 ml) se añadió 1H-pirazol-1-carboximidamida (150 mg, 1,365 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de un Biotage de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (315 mg, 93% de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS: tr =2,88 min,  $[M+H]^+$  =371,9

**D36: (2E)-3-(4-Cianofenil)-2-propenoato de etilo**

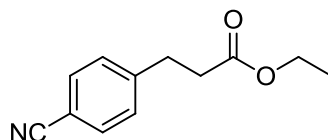


5

A la mezcla de 4-bromobenzonitrilo (2,6 g, 14,28 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (0,064 g, 0,286 mmol) y *tri*-*o*-tollifosfina (0,261 g, 0,857 mmol) en DMF anhidra (20 ml) se añadió 2-propenoato de etilo (2,282 ml, 21,43 mmol) y TEA (3,98 ml, 28,6 mmol). Se calentó a 110°C durante 1 h. La purificación con el uso de una cromatografía flash en columna a continuación suministró el compuesto del título como un sólido blanco (2,7 g, 92% de rendimiento). LCMS: tr = 3,03 Min,  $[M+H]^+$  =202,0

10

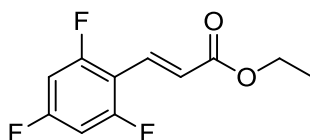
**D37: 3-(4-Cianofenil)propanoato de etilo**



Se añadió Pd/C (0,6g, 10%, humedecido con 50% de agua) a una solución de (2E)-3-(4-cianofenil)-2-propenoato de etilo (2,7 g, 13,42 mmol) en acetato de etilo (40 ml) bajo atmósfera de argón. Se mezcló con TEA (3,74 ml, 26,8 mmol) y ácido fórmico (2,57 ml, 67,1 mmol). La mezcla de reacción se reflujo a 90°C bajo argón durante 1 h. Se filtró a través de un taco de Celite. El filtrado se lavó a continuación con agua, solución al 5% de  $NaHCO_3$  y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo pálido (2,65 g, 97% de rendimiento). LCMS: tr = 2,94 min,  $[M+H]^+$  =204,0

15

**D38: (2E)-3-(2,4,6-Trifluorofenil)-2-propenoato de etilo**

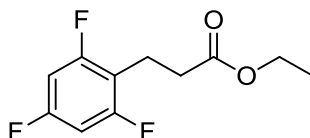


20

A la solución de [bis(metiloxi)fosforil]acetato de etilo (1,980 ml, 11,99 mmol) en THF-DMF (60 ml, v/v=5:1) a 0°C se añadió *t*-BuOK (1,458 g, 12,99 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se mezcló con una solución de 2,4,6-trifluorobenzaldehído (1,6 g, 9,99 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. Se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 45 min. Se mezcló con cloruro de amonio acuoso y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por una cromatografía flash en columna para dar el compuesto del título como aceite amarillo pálido (2,0 g, 87% de rendimiento). LCMS: tr = 3,52 min,  $[M+H]^+$  = 231,1

25

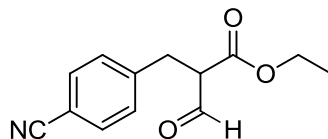
**D39: 3-(2,4,6-Trifluorofenil)propanoato de etilo**



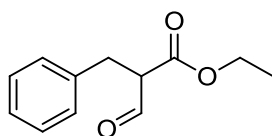
30

Se añadió Pd/C (0,5g, 10%, humedecido con 50% de agua) a una solución de (2E)-3-(2,4,6-trifluorofenil)-2-propenoato de etilo (2,0 g, 8,69 mmol) en acetato de etilo (40 ml) bajo atmósfera de argón, seguido de TEA (2,409 ml, 17,38 mmol) y ácido fórmico (1,666 ml, 43,4 mmol). La mezcla de reacción se reflujo a 90°C bajo argón durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se lavó a continuación con agua, solución al 5% de  $NaHCO_3$  y salmuera, antes de secarse sobre  $Na_2SO_4$ . La evaporación de disolventes a presión reducida produjo el compuesto del título como aceite amarillo pálido (1,8 g, 89% de rendimiento). LCMS: 3,41 min,  $[M+H]^+$  =232,9

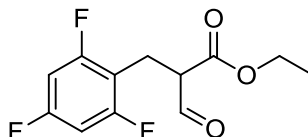
35

**D40: 3-(4-Cianofenil)-2-formilpropanoato de etilo**

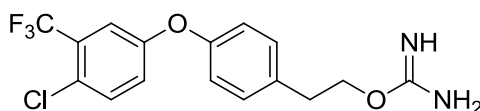
5 A una suspensión de NaH (1,102 g, 27,6 mmol) en DME (15 ml) se añadió gota a gota una solución de 3-(4-cianofenil)propanoato de etilo (1,4 g, 6,89 mmol) y formiato de etilo (2,77 ml, 34,4 mmol) en DME (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se neutralizó con ácido acético (1,7 ml), a continuación se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se recolectaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por una cromatografía flash en columna, eluyendo con PE:EA=2:1, para dar el compuesto del título como aceite amarillo pálido (1,3 g, 82% de rendimiento). LCMS: tr = 2,47 y 3,13 min (una mezcla de cetona e isómero enólico), [M+H<sup>+</sup>] =232,2

**10 D41: 2-Formil-3-fenilpropanoato de etilo**

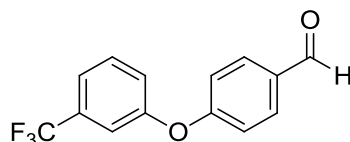
15 A una suspensión de NaH (2,338 g, 58,5 mmol) en DME(20 ml) se añadió gota a gota una solución de 3-fenilpropanoato de etilo (3,2 g, 19,49 mmol) y formiato de etilo (6,28 ml, 78 mmol) en DME (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a continuación hasta la mañana siguiente. Se neutralizó con ácido acético (4 ml), a continuación se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se recolectó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró generando el compuesto del título en bruto (4,02 g, 100% de rendimiento). LCMS: tr = 2,82 y 3,51 min (una mezcla de cetona e isómero enólico), [M+H<sup>+</sup>] =207,1

**D42: 2-Formil-3-(2,4,6-trifluorofenil)propanoato de etilo**

20 A una suspensión de NaH (1,240 g, 31,0 mmol) en DME (15 ml) se añadió gota a gota una solución de 3-(2,4,6-trifluorofenil)propanoato de etilo (1,8 g, 7,75 mmol) y formiato de etilo (3,12 ml, 38,8 mmol) en DME (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a continuación hasta la mañana siguiente. Se neutralizó con ácido acético (1,8 ml), a continuación se extrajo con EA. La fase orgánica se recolectó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (2,017g, 100% de rendimiento).  
25 LCMS: tr=2,98 y 3,67 min, [M+H<sup>+</sup>] =261,0, como una mezcla de cetona (TR=2,98 min) y el isómero enólico (TR=3,67 min).

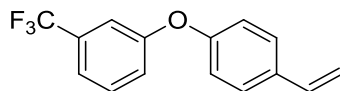
**D43: 2-(4-([4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil imidocarbamato triflato**

30 A una solución de 2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etanol (2,63 g, 8,30 mmol) y cianamida (0,419 g, 9,97 mmol) en THF anhidro (25 ml) bajo argón se añadió ácido trifluorometansulfónico (0,885 ml, 9,97 mmol). La mezcla se calentó hasta 55°C durante 3 hrs. La purificación con el uso de un Biotage de fase reversa con TFA a continuación produjo el compuesto del título (2,65 g, 62,8% de rendimiento). LCMS: tr = 2,906 min, [M+H<sup>+</sup>] =359

**D44: 4-(3-(Trifluorometil)fenoxi)benzaldehído**

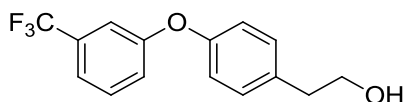
Se añadió  $K_2CO_3$  (23,45 g, 170 mmol) a una solución de 3-(trifluorometil)fenol (25 g, 154 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (19,14 g, 154 mmol) en DMF(300 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 4 h. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (2500 ml), se extrajo con acetato de etilo (500 mlx2) y se lavó con salmuera (200 ml x 2). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido marrón (35 g, 66,9% de rendimiento). LCMS: tr = 1,62 min,  $[M+H]^+$  =267

**D45: 1-(Trifluorometil)-3-(4-vinilfenoxi)benzeno**



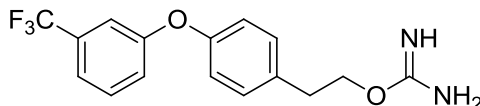
Se añadió NaH (23,66 g, 592 mmol) a la solución de 4-(3-(trifluorometil)fenoxi)-benzaldehído (25 g, 94 mmol) y yoduro de metiltrifenilfosfonio (36,2 g, 101 mmol) en THF (180 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de una cromatografía flash en columna a continuación produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (24,4 g, 98% de rendimiento).

**D46: 2-(4-(3-(Trifluorometil)fenoxi)fenil)etanol**



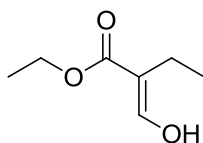
Se añadió 9-BBN (277 ml, 139 mmol) a una solución de 1-(trifluorometil)-3-(4-vinilfenoxi)benzeno (24,4 g, 92 mmol) en THF (200 ml) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla se añadió solución 3M de NaOH (140 ml) y peróxido de hidrógeno 30% (123 ml) lentamente a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía en columna a continuación produjo el compuesto del título como un aceite incoloro (17 g, 63,8% de rendimiento). LCMS: tr = 1,79 min,  $[M-OH]^+$  =265

**D47: 2-(4-([3-(Trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil imidocarbamato triflato**



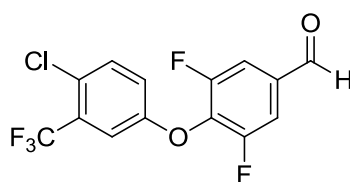
A una solución de 2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)etanol(1,395 g, 4,94 mmol) y cianamida (0,249 g, 5,93 mmol) en THF (15 ml) se añadió ácido triflico (0,527 ml, 5,93 mmol) bajo argón. La mezcla se calentó a 55°C durante 3 h. La mezcla se purificó por un Biotage de fase reversa con TFA generando el compuesto del título (1,4 g, 59,8% de rendimiento). LCMS: tr = 1,23 min,  $[M+H]^+$  =325

**D48: (E)-2-(Hidroximetilen)butanoato de etilo**



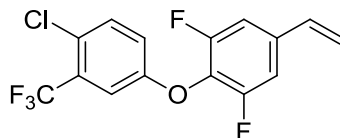
A una suspensión de ter-butóxido de potasio (3,86 g, 34,4 mmol) en THF (20 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente se añadió una solución de butanoato de etilo (2,275 ml, 17,22 mmol) en éter dietílico (20,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3hrs. La mezcla se inactivó y se concentró para dar el compuesto del título. LCMS: tr = 2,34 min,  $[M+H]^+$  =143

**D49: 4-([4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-3,5-difluorobenzaldehído**



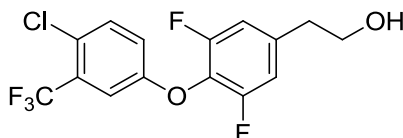
La mezcla de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (3,4 g, 17,30 mmol), 3,4,5-trifluorobenzaldehído (2,7 g, 16,87 mmol) y  $K_2CO_3$  (2,80 g, 20,24 mmol) en DMF se calentó con un reactor de microondas a 60°C durante 1h. La purificación con el uso de una cromatografía flash en columna a continuación produjo el compuesto del título (4,5g, 79% de rendimiento). LCMS: tr = 3,88 min,  $[M+H]^+$  = 337

5 **D50: 4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil-4-etenil-2,6-difluorofenil éter**



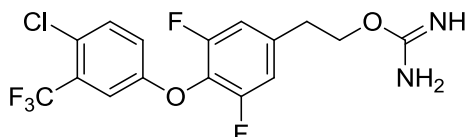
10 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (5,73 g, 16,04 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió gota a gota *n*-butil litio (10,03 ml, 16,04 mmol) a -78°C durante 30 min. Se agitó durante 1h, a continuación se añadió 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3,5-difluorobenzaldehído (4,5 g, 13,37 mmol). Se entibió lentamente hasta temperatura ambiente, y se agitó durante hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La purificación con el uso de una cromatografía flash en columna a continuación produjo el compuesto del título (3,2g, 71,5% de rendimiento). LCMS: tr = 5,73 min,  $[M+H]^+$  = 334

**D51: 2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3,5-difluorofenil)etanol**



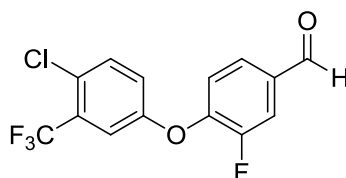
15 A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilo 4-etenil-2,6-difluorofenil éter (3,2 g, 9,56 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota 9-BBN (38,2 ml, 19,12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se mezcló con NaOH (19,12 ml, 57,4 mmol) y  $H_2O_2$  (5,86 ml, 57,4 mmol), la mezcla se agitó a 55°C durante 4 h. Se inactivó con  $Na_2SO_3$  y se extrajo con EA (100ml x 3). Las fases orgánicas se recolectaron, se combinaron, se secaron con  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentraron para producir el compuesto del título (3,10 g, 92% de rendimiento). LCMS: tr = 4,72 min,  $[M+H]^+$  = 352

**D52: 2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3,5-difluorofenil)etil imidocarbamato triflato**

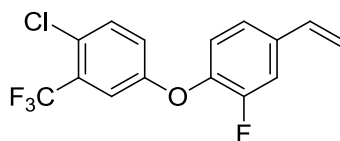


25 A una solución de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3,5-difluorofenil)etanol (3,1g, 8,79 mmol) y cianamida (0,443 g, 10,55 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió ácido trifluorometansulfónico (1,873 ml, 21,10 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4h. La purificación con el uso de un Biotage de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (1,5g, 31,3% de rendimiento). LCMS: tr = 3,64 min,  $[M+H]^+$  = 395

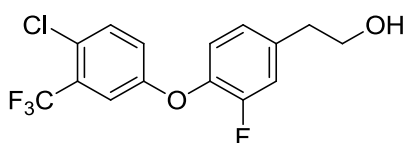
**D53: 4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-fluorobenzaldehído**



30 La mezcla de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (7,61 g, 38,7 mmol), 3,4-difluorobenzaldehído (5,0 g, 35,2 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (11,46 g, 35,2 mmol) se calentó con un reactor de microondas a 80°C durante 1h. La purificación con el uso de una cromatografía flash en columna a continuación produjo el compuesto del título (9,0 g, 80% de rendimiento). LCMS: tr = 3,80 min,  $[M+H]^+$  = 319

**D54: 4-Cloro-3-(trifluorometil)fenilo 4-etenil-2-fluorofenil éter**

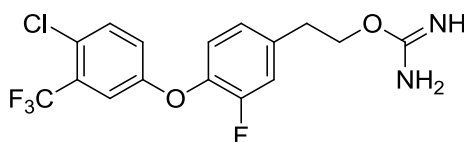
5 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (6,73 g, 18,83 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió gota a gota *n*-butil litio (11,77 ml, 18,83 mmol) a -78°C durante 30 min. Se agitó durante 1h, a continuación se añadió 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-fluorobenzaldehído (5,0 g, 15,69 mmol). Se entibió lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La purificación con el uso de una cromatografía flash en columna a continuación produjo el compuesto del título (4,0 g, 80% de rendimiento). LCMS: tr = 5,7 min, [M+H<sup>+</sup>] =316

**D55: 2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-fluorofenil)etanol**

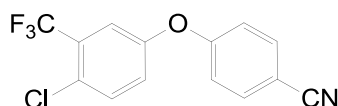
10 A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil 4-etenil-2-fluorofenil éter (4,0 g, 12,63 mmol) en THF (13 ml) se añadió gota a gota 9-BBN (50,5 ml, 25,3 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante hasta la mañana siguiente, a continuación se mezcló con NaOH (25,3 ml, 76 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (7,74 ml, 76 mmol). La mezcla se agitó a 55°C durante 4h, se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se extrajo con EA (100ml x 3). Las fases orgánicas se recolectaron, se combinaron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (4,02 g, 95% de rendimiento).

15

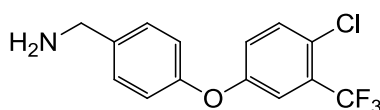
LCMS: tr = 4,6 min, [M+H<sup>+</sup>] =334

**D56: 2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-fluorofenil)etil imidocarbamato triflato**

20 A la solución de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-fluorofenil)etanol (4,0 g, 11,95 mmol) y cianamida (0,603 g, 14,34 mmol) en THF anhidro (25 ml) se añadió ácido trifluorometansulfónico (2,55 ml, 28,7 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4h. La purificación con el uso de un Biotage de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (1,5 g, 23,82% de rendimiento). LCMS: tr = 3,68 min, [M+H<sup>+</sup>] =377

**D57: 4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**

30 La mezcla de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (2g, 10,18 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,109 g, 15,26 mmol) y 4-fluorobenzonitrilo (1,232 g, 10,18 mmol) en DMF (20 ml), se calentó a 120°C hasta la mañana siguiente. Se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se recolectaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir el compuesto del título como un aceite marrón. LCMS: tr = 3,81 min, [M+H<sup>+</sup>] =298

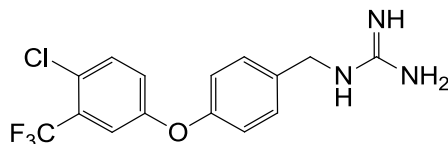
**D58: [[4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]amina trifluoroacetato**

A la suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (280mg, 7,38 mmol) en THF anhidro (15ml) a 0°C bajo N<sub>2</sub> se añadió 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (1,5g, 5,04 mmol) en THF (10ml) gota a gota. La solución se agitó a r.t. durante



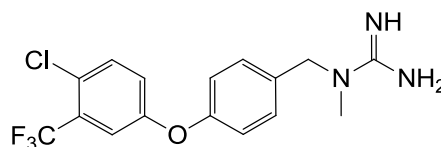
2,5 h. La purificación con el uso de un Biotage de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título como un aceite marrón. LCMS: tr = 2,55 min,  $[M+H]^+$  = 285

**D59: N-[(4-{[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)metil]guanidina trifluoroacetato**



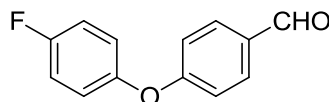
5 A la solución de [(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)metil]amina (800 mg, 1,929 mmol) y DIPEA (0,337 ml, 1,929 mmol) en DMF anhidra (8ml) se añadió 1*H*-pirazol-1-carboximidamida (285 mg, 1,929 mmol). La mezcla de reacción se selló y se agitó a rt hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de un Biotage de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título como un sólido amarillo. LCMS: tr = 2,78 min,  $[M+H]^+$  = 344

**D60: 1-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)encil)-1-metilguanidina trifluoroacetato**



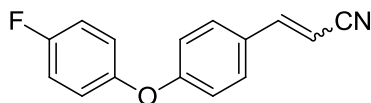
10 A la solución de [(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)metil] metilamina (374 mg, 1,185 mmol) y DIPEA (0,207 ml, 1,185 mmol) en DMF(3,5ml), se añadió 1*H*-pirazol-1-carboximidamida (175 mg, 1,185 mmol). El matraz de reacción se selló y se agitó a rt hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de un Biotage de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS: tr = 2,88 min,  $[M+H]^+$  = 358

15 **D61: 4-(4-Fluorofenoxi)benzaldehído**



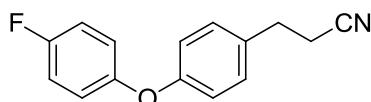
20 A una solución de 4-fluorofenol (10 g, 89 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (11,07 g, 89 mmol) en DMF (200 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (13,33 g, 96 mmol). La mezcla se calentó a 140°C durante 4 h. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada (300 ml) y se dejó reposar hasta la mañana siguiente. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua, se re-disolvió en EA (200 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (17 g, 75 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,52 min,  $[M+H]^+$  = 217

**D62: 3-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)acrilonitrilo**



25 A una solución de bromuro de (cianometil)trifenilfosfonio (10,61 g, 27,8 mmol) y NaOH (1,387 g, 34,7 mmol) en agua (30 ml) y DCM (15 ml) se añadió 4-(4-fluorofenoxi)benzaldehído (5 g, 23,13 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió DCM (50 ml) y agua (50 ml) a la mezcla, la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (5,1 g, 21,09 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 1,60 min,  $[M+H]^+$  = 240

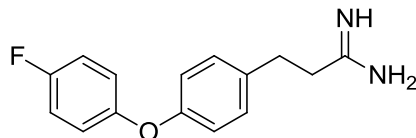
30 **D63: 3-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)propanonitrilo**



35 A una solución de 3-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)acrilonitrilo (5g, 20,90 mmol) en etanol (80 ml) se añadió  $NaBH_4$  (5,44 g, 144 mmol). La mezcla se calentó a 70°C hasta la mañana siguiente. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de  $NaHCO_3$  (80 ml), salmuera (50

ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó a través de cromatografía flash para producir el compuesto del título (4,7g, 16,48 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 1,55 min,  $[M+H]^+$  = 242

**D64: 3-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)propanimidamida**

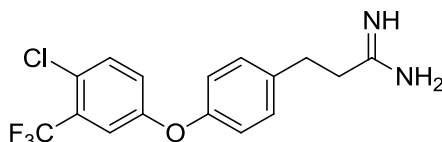


5

A una solución de 3-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)propanonitrilo (4,4 g, 18,24 mmol) en tolueno (25 ml) y metanol (5,94 ml) se añadió gota a gota AcCl (6,48 ml, 91 mmol) a 0°C en 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, y se añadió amoníaco (26,1 ml, 182 mmol) en metanol gota a gota en 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla se filtró para eliminar el sólido y el sólido se lavó con tolueno (40 ml) y metanol (40 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío, el residuo se trituró con éter dietílico, el sólido blanco resultante se recolectó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para producir el compuesto del título (5,4 g, 16,12 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 1,03 min,  $[M+H]^+$  = 259

10

**D65: 3-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)propanimidamida**

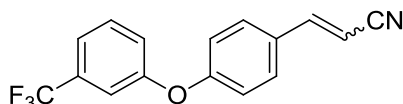


15

A una solución de 3-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)propanonitrilo (1 g, 3,07 mmol) en tolueno (4 ml) y metanol (1 ml) se añadió gota a gota AcCl (1,091 ml, 15,35 mmol) a 0°C en 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, y se añadió amoníaco (4,39 ml, 30,7 mmol) en metanol gota a gota en 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla se filtró para eliminar el sólido y el sólido se lavó con tolueno (20 ml) y metanol (20 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío, el residuo se trituró con éter dietílico, el sólido blanco resultante se recolectó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para producir el compuesto del título (0,85 g, 2,242 mmol, 73,0% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 1,17 min,  $[M+H]^+$  = 343

20

**D66: 3-(4-(3-(Trifluorometil)fenoxi)fenil)acrilonitrilo**

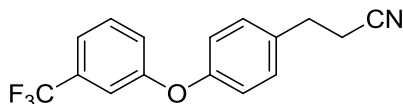


25

A una solución de bromuro de (cianometil)trifenilfosfonio (8,61 g, 22,54 mmol) y NaOH (1,127 g, 28,2 mmol) en agua (24 ml) y DCM (12 ml) se añadió 4-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzaldehído (5 g, 18,78 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió a la mezcla DCM (50 ml) y agua (50 ml), la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (5,07 g, 17,26 mmol, 92% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido (lentamente solidificar hasta obtener un sólido blanco). LCMS: tr = 1,67 min,  $[M+H]^+$  = 290

30

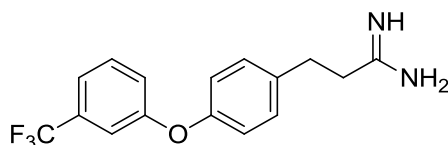
**D67: 3-(4-(3-(Trifluorometil)fenoxi)fenil)propanonitrilo**



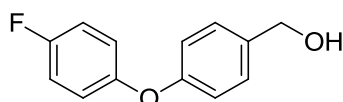
35

A una solución de 3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)acrilonitrilo (5 g, 17,29 mmol) en etanol (80 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (4,5 g, 119 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C hasta la mañana siguiente. Luego de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se eliminó el etanol a presión reducida. El residuo se repartió entre EA (100 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (80 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó a través de cromatografía flash para producir el compuesto del título (4,3 g, 13,89 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 1,64 min, no hay señal de MS.

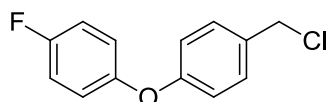
40

**D68: 3-(4-(3-(Trifluorometil)fenoxi)fenil)propanimidamida**

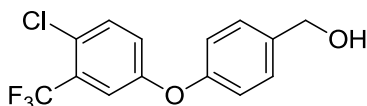
5 A una solución de 3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)propanonitrilo (4 g, 13,73 mmol) en tolueno (18 ml) y metanol (4,47 ml) se añadió gota a gota AcCl (4,88 ml, 68,7 mmol) a 0°C en 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo, y se añadió amoníaco (19,62 ml, 137 mmol) en metanol gota a gota en 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla se filtró para eliminar el sólido y el sólido se lavó con tolueno (40 ml) y metanol (40 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico para dar sólo un sólido blanco en trazas (0,3 g). El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título (3,13 g, 8,03 mmol, 58,5% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. LCMS: tr = 1,07 min, [M+H<sup>+</sup>] = 309

**D69: (4-(4-Fluorofenoxi)fenil)metanol**

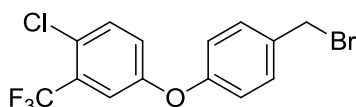
15 A una solución de 4-(4-fluorofenoxi)benzaldehído (10 g, 46,3 mmol) en metanol (50 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (1,750 g, 46,3 mmol) en porciones, después de la incorporación de la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con DCM (50 ml), la suspensión se filtró a través de un taco de Celite, el filtrado se concentró para producir el compuesto del título (7 g, 30,5 mmol, 65,9% de rendimiento) como un sólido gris. LCMS: tr = 1,49 min, [M+H<sup>+</sup>] = 219

**D70: 1-(Clorometil)-4-(4-fluorofenoxi)benzene**

20 A la solución de (4-(4-fluorofenoxi)fenil)metanol (7g, 32,1 mmol) y piridina (5,19 ml, 64,2 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (7,63 g, 64,2 mmol) gota a gota a 0°C. Después de la incorporación de la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40mlx2) y salmuera (40ml), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dejar el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, elución con PE : EtOAc = 6:1) para producir el 1-(clorometil)-4-(4-fluorofenoxi)benzene puro (2,2g, 8,83 mmol, 27,5% de rendimiento) como aceite amarillo claro. LCMS: tr = 1,56 min, [M+H<sup>+</sup>] = 237

**D71: (4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol**

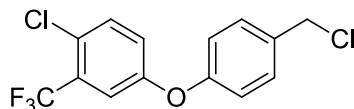
30 A una solución de 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzaldehído (21 g, 69,8 mmol) en metanol (200 ml) se añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (2,64 g, 69,8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con DCM. La suspensión resultante se filtró, el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título (17,6 g, 55,2 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,71 min, [M+H<sup>+</sup>] = 303, 305

**D72: 4-(4-(Bromometil)fenoxi)-1-cloro-2-(trifluorometil)benzene**

35 A la solución de (4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol (4,5 g, 14,87 mmol) en éter dietílico (100 ml) se añadió PBr<sub>3</sub> (1,402 ml, 14,87 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se vertió en hielo agua y se neutralizó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH~7, a continuación se extrajo

con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (3,2 g, 7,88 mmol, 53,0% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: tr = 2,01 min, [M+H]<sup>+</sup> = 365, 367.

**D73: 1-Cloro-4-[[4-(clorometil)fenil]oxi]-2-(trifluorometil)benceno**

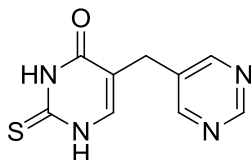


5

A la solución de (4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)metanol (3 g, 9,91 mmol) en DCM (90 ml), se añadió cloruro de tionilo (7,5 ml, 103 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DCM, a continuación se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración al vacío produjo el compuesto del título (2,8 g, 88% de rendimiento) como un aceite marrón claro. LCMS: tr = 4,14 min

10

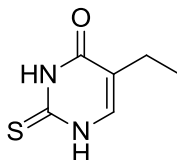
**D74: 5-(5-Pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona**



A una solución de (2Z)-3-hidroxi-2-(5-pirimidinilmetil)-2-propenoato de etilo (3 g, 7,20 mmol) en isopropanol (30 ml) se añadió tiourea (1,1 g, 14,45 mmol) y ter-butóxido de potasio (1 g, 8,91 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua, se extrajo con éter dos veces para eliminar la impureza. La fase acuosa se acidificó hasta pH 4 con AcOH y se formó un precipitado blanco. La mezcla se filtró para producir el compuesto del título como un sólido blanco.

15

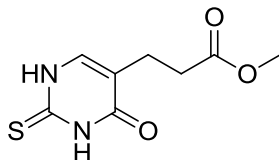
**D75: 5-Etil-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona**



A una suspensión de ter-butóxido de potasio (12,08 g, 108 mmol) en THF (40 ml) se añadió una solución de butirato de etilo (5,69 ml, 43,0 mmol) y formiato de etilo (6,93 ml, 86 mmol) en éter dietílico (40,0 ml) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo oleoso se disolvió en isopropanol (350 ml) y se añadió tiourea (6,55 g, 86 mmol). La mezcla se agitó a reflujo hasta la mañana siguiente, y a continuación se concentró al vacío para obtener un sólido. El sólido se disolvió en agua, se ajustó el pH hasta 4 con AcOH y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (5,5 g, 82% de rendimiento) como un sólido rosa.

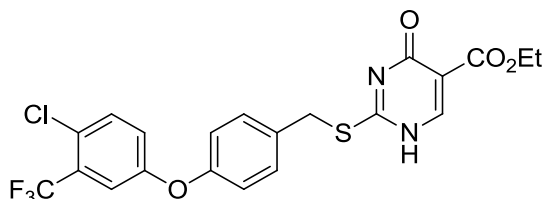
25

**D76: 3-(4-Oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)propanoato de metilo**

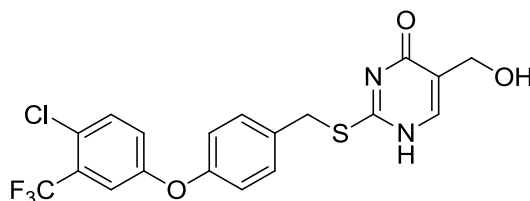


A una suspensión de ter-butóxido de potasio (7,29 g, 64,9 mmol) en t-butilmetil éter (100 ml) se añadió una solución de pentanoato de dimetilo (5,2 g, 32,5 mmol) y formiato de metilo (1,950 g, 32,5 mmol) en t-butilmetil éter (50 ml). La mezcla se agitó hasta la mañana siguiente y se concentró hasta sequedad para producir un aceite amarillo. El aceite se disolvió en metanol (80 ml), al cual se añadió tiourea (2,72 g, 35,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo hasta la mañana siguiente. La mezcla resultante se concentró y se disolvió en agua, se ajustó el pH a 3 con AcOH. La solución se extrajo con DCM tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (2,1 g, 9,80 mmol, 30,2% de rendimiento).

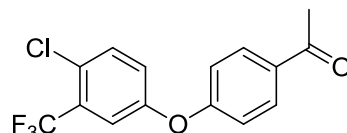
35

**D77: 2-[[4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidincarboxilato de etilo**

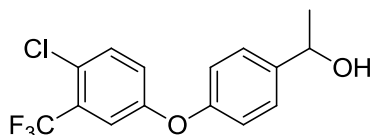
5 Una mezcla de 4-oxo-2-tioxa-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidincarboxilato de etilo (1,016 g, 5,07 mmol), 1-cloro-4-[[4-(clorometil)fenil]oxi]-2-(trifluorometil)benceno (1,793 g, 5,58 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,771 g, 5,58 mmol) en DMF (15 ml) se calentó con un reactor de microondas a 80°C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en 100 ml agua y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (2,461 g, 5,07 mmol, 100% de rendimiento). LCMS: tr = 3,64 min,  $[M+H]^+$  = 485

**D78: 2-[[4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-(hidroximetil)-4(1H)-pirimidinona**

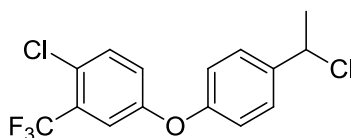
10 A una solución de 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidincarboxilato de etilo (2,36 g, 4,87 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (2,0M en tolueno) (7,30 ml, 14,60 mmol) gota a gota bajo argón a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h y se entibió hasta temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se inactivó con acetona. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (921 mg, 2,080 mmol, 42,7% de rendimiento). LCMS: tr = 3,28 min,  $[M+H]^+$  = 443

**D79: 1-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etanona**

20 Una mezcla de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (2g, 10,18 mmol), 1-(4-fluorofenil)etanona (1,406 g) y  $K_2CO_3$  (2,3 g, 16,64 mmol) en DMF (18 ml) se calentó en horno de microondas a 145°C durante 4 h. La solución se diluyó con EA y se lavó con agua dos veces, se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (3,12 g, 97% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: tr = 3,83 min,  $[M+H]^+$  = 315

**D80: 1-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etanol**

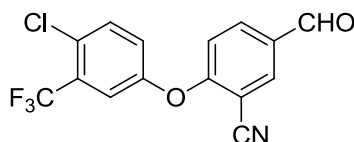
25 A la solución de 1-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etanona (3,12g, 9,91 mmol) en etanol (60 ml), se añadió  $NaBH_4$  (0,450 g, 11,90 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DCM, a continuación se lavó con agua dos veces. El disolvente se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se concentró para producir el compuesto del título (2,3 g, 73,2% de rendimiento) como aceite amarillo claro. LCMS: tr = 3,63 min,  $[M+H]^+$  = 299

**D81: 1-Cloro-4-[[4-(1-cloroetil)fenil]oxi]-2-(trifluorometil)benceno**

30

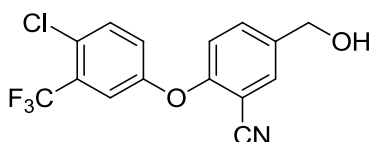
A la solución de 1-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etanol (50 mg, 0,158 mmol) en DCM (1,5 ml), se añadió cloruro de tionilo (0,1 ml, 1,378 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DCM, a continuación se lavó con agua dos veces, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (50 mg, 95% de rendimiento). LCMS: tr = 3,63 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 299$

**D82: 2-([4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-5-formilbenzonitrilo**



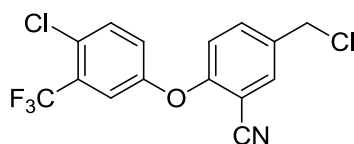
Una mezcla de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (1 g, 5,09 mmol), 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (0,759 g, 5,09 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,844 g, 6,11 mmol) en DMF (10 ml) se calentó en horno de microondas a  $130^\circ\text{C}$  durante 4 h. La solución se diluyó con EA y se lavó con agua dos veces, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (1,59 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 3,54 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 326$

**D83: 2-([4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo**



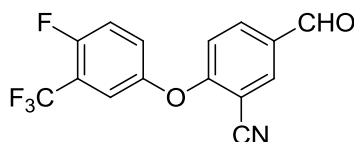
A la solución de 2-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-5-formilbenzonitrilo (1,59g, 4,88 mmol) en etanol (45 ml), se añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,203 g, 5,37 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1,5 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DCM, a continuación se lavó con agua dos veces. El disolvente se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró para producir el compuesto del título (1,43 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 3,31 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 328$

**D84: 2-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(clorometil)benzonitrilo**



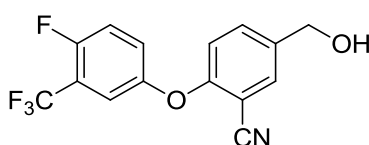
A la solución de 2-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo (500mg, 1,526 mmol) en DCM (30 ml), se añadió cloruro de tionilo (1,671 ml, 22,89 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DCM, a continuación se lavó con agua dos veces, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó a través de cromatografía flash para producir el compuesto del título (479 mg, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 3,45 min

**D85: 2-([4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-5-formilbenzonitrilo**



Una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenol (1 g, 5,55 mmol), 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (0,828 g, 5,55 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,921 g, 6,66 mmol) en DMF (10 ml) se calentó en horno de microondas a  $130^\circ\text{C}$  durante 2 h. La solución se diluyó con EA y se lavó con agua dos veces, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (1,74 g, 101% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: tr = 3,38 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 310$

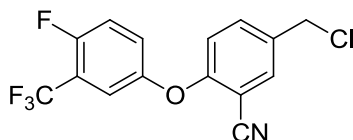
**D86: 2-([4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-5-(hidroximetil)benzonitrilo**



A la solución de 2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-formilbenzonitrilo (1,74g, 5,63 mmol) en etanol (40 ml), se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,255 g, 6,75 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1,5 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DCM, a continuación se lavó con agua dos veces. El disolvente se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para producir el compuesto del título (1,23 g, 70% de rendimiento) como un sólido verde. LCMS: tr = 3,06 min

5

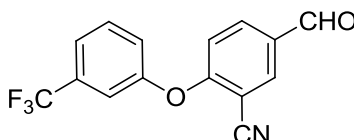
**D87: 5-(Clorometil)-2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**



A la solución de 2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-(hidroximetil) benzonitrilo (700 mg, 2,249 mmol) en DCM (40 ml), se añadió cloruro de tionilo (2,462 ml, 33,7 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DCM, a continuación se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (665 mg, 90% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS: tr = 3,71 min

10

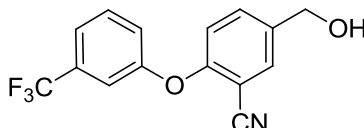
**D88: 5-Formil-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo**



Una mezcla de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (1,0 g, 6,71 mmol), 3-(trifluorometil)fenol (1,087 g, 6,71 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,78 g, 20,12 mmol) en DMSO (20 ml) se calentó a 100°C hasta la mañana siguiente. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EA (100 ml) y agua (100 ml), la fase acuosa se extrajo con EA (50 ml) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron a través de cromatografía flash para producir el compuesto del título (820 mg, 2,79 mmol, 41,6% de rendimiento). LCMS: tr = 3,33 min, [M+H<sup>+</sup>] = 292

20

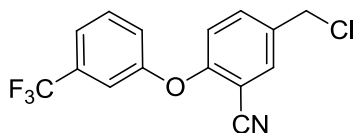
**D89: 5-(Hidroximetil)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo**



Una mezcla de 5-formil-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (1 g, 3,43 mmol) y NaBH<sub>4</sub> (0,156 g, 4,12 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EA. La fase orgánica se separó y se concentró para producir el compuesto del título (0,9 g, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 3,71 min

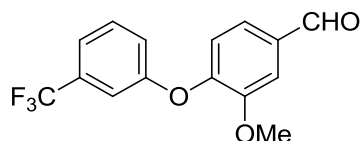
25

**D90: 5-(Clorometil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**

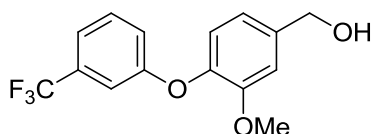


A una suspensión de 5-(hidroximetil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (250 mg, 0,853 mmol) en DCM (4 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,124 ml, 1,705 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con agua, se ajustó el pH hasta aproximadamente 7 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó y se concentró para producir el compuesto del título (250 mg, 0,802 mmol, 94% de rendimiento).

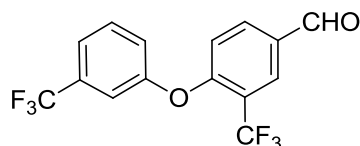
30

**D91: 3-Metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzaldehído**

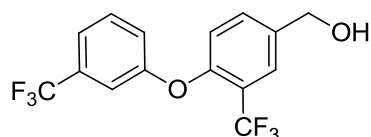
5 A una solución de 4-fluoro-3-(metiloxi)benzaldehído (1,07 g, 6,94 mmol) y 3-(trifluorometil)fenol (1,238 g, 7,64 mmol) en DMF (25 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (2,88 g, 20,83 mmol) bajo argón. La mezcla se calentó a 90°C durante 0,5 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con agua, se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (1,735 g, 5,86 mmol, 84% de rendimiento). LCMS: tr = 3,53 min,  $[M+H^+] = 297$

**D92: (3-Metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol**

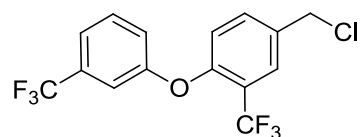
10 A una solución de 3-(metiloxi)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzaldehído (720 mg, 2,430 mmol) en etanol (20 ml) se añadió lentamente  $NaBH_4$  (110 mg, 2,92 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó entibiar a continuación hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 2 h. La reacción se inactivó con solución saturada de  $NH_4Cl$  y se extrajo con EA. La fase orgánica se separó y se concentró para producir el compuesto del título (715 mg, 2,397 mmol, 99% de rendimiento). LCMS: tr = 3,12 min,  $[M+H^+-H_2O] = 281$

**15 D93: 3-(Trifluorometil)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzaldehído**

20 Una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (0,355 ml, 2,60 mmol), 3-(trifluorometil)fenol (0,289 ml, 2,60 mmol) y  $K_2CO_3$  (1079 mg, 7,81 mmol) en DMSO (10 ml) se calentó a 100°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (989 mg, 2,368 mmol, 91,0% de rendimiento). LCMS: tr = 3,84 min,  $[M+H^+] = 335$

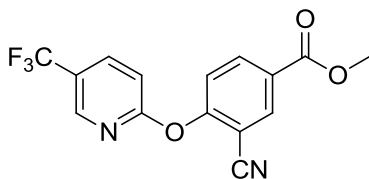
**D94: (3-(Trifluorometil)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol**

25 A una solución de 3-(trifluorometil)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzaldehído (400 mg, 1,197 mmol) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (47,5 mg, 1,257 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla resultante se inactivó con acetona, se concentró y se purificó a través de cromatografía flash para producir el compuesto del título (350 mg, 0,989 mmol, 83% de rendimiento).

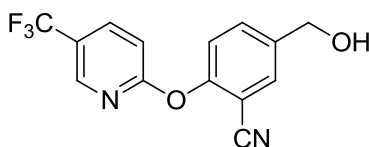
**D95: 4-(Clorometil)-2-(trifluorometil)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzeno**

30 A una suspensión de (3-(trifluorometil)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)metanol (300 mg, 0,892 mmol) en DCM (4 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,130 ml, 1,784 mmol) gota a gota bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con agua, se ajustó el pH hasta aproximadamente 7 y se extrajo con DCM. La fase orgánica se separó y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (430 mg, 0,970 mmol, 109% de rendimiento) que puede usarse en la etapa siguiente directamente.

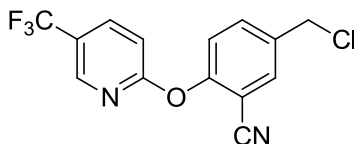


**D96: 3-Ciano-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzoato de metilo**

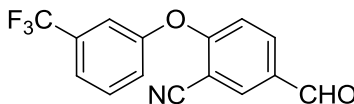
5 A una solución de 5-yodo-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo (110 g, 0,29 mol) en MeOH (1500 ml) y DMF (400 ml) se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 g). La mezcla se agitó en autoclave (10L) a 100°C bajo CO (1 MPa) durante 72 horas. El MeOH y DMF se eliminaron *al vacío*, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE : EA = 20:1 hasta 10:1) para producir el éster metílico del ácido 3-ciano-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzoico como un aceite amarillo (45 g, 48,2%). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

**D97: 4-[[5-(Trifluorometil)-2-piridinil]oxi]fenil)metanol**

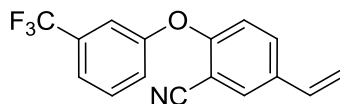
10 A una solución del éster metílico del ácido 3-ciano-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzoico (23 g, 0,070 mol) en THF anhidro (200 ml) se añadió en porciones LiAlH<sub>4</sub> (4,07 g, 0,11 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se entibió hasta -55°C lentamente y se agitó durante 20 min, se diluyó con agua (3 ml 0,16 mmol, incorporación lenta), se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 hasta 5/1) produjo el producto del título (12,5 g) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 2,81 min, [M+H<sup>+</sup>] = 295.

**D98: 2-[[4-(Clorometil)fenil]oxi]-5-(trifluorometil)piridina**

20 A la solución de 4-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]fenil)metanol (269 mg, 0,999 mmol) en DCM (20 ml), se añadió cloruro de tionilo (0,7 ml, 9,59 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DCM, a continuación se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (275 mg, 96% de rendimiento) como un sólido verde claro. LCMS: tr = 3,54 min, [M+H<sup>+</sup>] = 313

**D99: 5-Formil-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**

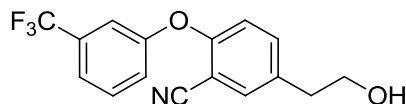
25 A una solución de 3-(trifluorometil)fenol (1,435 g, 8,85 mmol) y 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (1,2 g, 8,05 mmol) en DMF (25 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,34 g, 24,14 mmol) bajo argón. La mezcla se calentó a 90°C durante 0,5 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con agua, se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La recristalización de EA a continuación produjo el compuesto del título (2,5 g, 8,58 mmol, 107% de rendimiento). LCMS: tr = 3,34 min, [M+H<sup>+</sup>] = 292

**D100: 5-Etenil-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**

A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (11,78 g, 33,0 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió gota a gota una solución de NaH (4,79 g, 110 mmol) en THF (100 ml) bajo nitrógeno durante 0,5 h. A continuación se

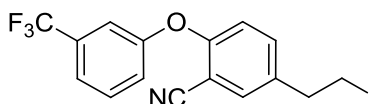
añadió una solución de 5-formil-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (8 g, 27,5 mmol) en THF (1 ml) lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó entibiar a continuación hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (4g, 13,83 mmol, 50,3% de rendimiento).

5 **D101: 5-(2-Hidroxietil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**



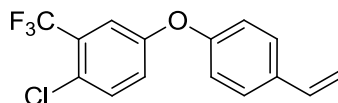
10 A una solución agitada de 9-BBN (10,37 ml, 5,19 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió gota a gota una solución de 5-etenil-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (1 g, 3,46 mmol) en THF (30 ml) bajo nitrógeno a 0°C durante 0,5 h. La mezcla se dejó entibiar a continuación hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 2 h. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> para insactivar la reacción. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (546 mg, 1,777 mmol, 51,4% de rendimiento).

**D102: 5-(2-Yodoetil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**



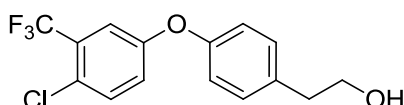
15 A una solución de 5-(2-hidroxietil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (1,3 g, 4,23 mmol) en DCM (2 ml) agitada a 0°C se añadió trifenilfosfina (2,219 g, 8,46 mmol), yodo (2,148 g, 8,46 mmol) e imidazol (0,576 g, 8,46 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 h, y a continuación se inactivó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con éter y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (1,3 g, 3,12 mmol, 73,7% de rendimiento).

**D103: 1-Cloro-2-(trifluorometil)-4-(4-vinilfenoxi)benceno**



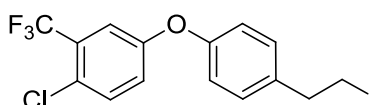
20 A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (5,99 g, 16,76 mmol) y NaH (1,397 g, 34,9 mmol) en THF (50 ml) se añadió una solución de 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzaldehído (4,2 g, 13,97 mmol) en THF (50 ml) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h, a continuación a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (3,6 g, 12,05 mmol, 86% de rendimiento).

**D104: 2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etanol**



30 A una solución de 1-cloro-2-(trifluorometil)-4-(4-vinilfenoxi)benceno (3 g, 10,04 mmol) en THF (50 ml) se añadió 9-BBN (24,11 ml, 12,05 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h, a continuación la temperatura se dejó entibiar hasta temperatura ambiente. Se añadió NaOH (13,39 ml, 40,2 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (14,36 ml, 141 mmol). La mezcla a continuación se calentó a 60°C durante 2 h. Se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> para insactivar la reacción luego de enfriar. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (2,2 g, 6,95 mmol, 69,2% de rendimiento). LCMS: tr = 3,55 min, [M+H<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O] = 299

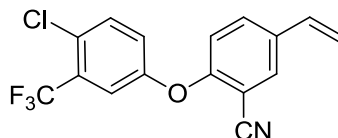
**D105: 1-Cloro-4-[[4-(2-yodoetil)fenil]oxi]-2-(trifluorometil)benceno**



35 A la solución de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etanol (80 mg, 0,253 mmol) en DCM (2,5ml), se añadió Ph<sub>3</sub>P (133 mg, 0,505 mmol), imidazol (34,4 mg, 0,505 mmol) y yodo (128 mg, 0,505 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min, a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con solución sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre

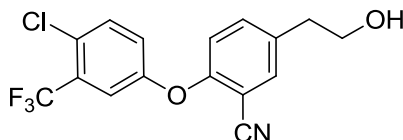
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó a través de cromatografía flash para producir el compuesto del título (50 mg, 46,4% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 4,47 min

**D106: 2-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-etenilbenzonitrilo**



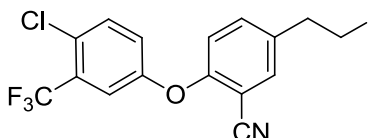
- 5 A una solución de NaH (0,798 g, 19,96 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió bromuro de metiltrifenilfosonio (7,13 g, 19,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. A continuación se añadió 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-formilbenzonitrilo (5,0 g, 15,35 mmol). Se continuó con la agitación durante 1,5 h y la mezcla se inactivó con agua helada. Se eliminó el THF por evaporación; la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (1,8 g, 5,56 mmol, 36,2% de rendimiento).

**D107: 2-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-(2-hidroxietil)benzonitrilo**



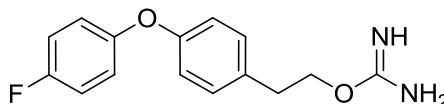
- 15 A la solución de 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-etenilbenzonitrilo (2,0 g, 6,18 mmol) en THF anhidro (14 ml), se añadió 9-BBN (18 ml, 9,00 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregaron a continuación agua (1,113 ml, 61,8 mmol), NaOH Ac. (12,36 ml, 37,1 mmol), y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (3,16 ml, 30,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 4 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (1,0 g, 2,93 mmol, 47,4% de rendimiento).

**D108: 2-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-(2-yodoetil)benzonitrilo.**



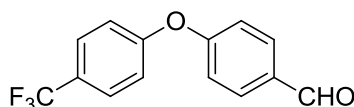
- 25 A una solución de Ph<sub>3</sub>P (1036 mg, 3,95 mmol) y yodo (1003 mg, 3,95 mmol) en DCM (5 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió imidazol (448 mg, 6,58 mmol). Luego de agitar durante 10 min, se añadió 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-(2-hidroxietil)benzonitrilo (900 mg, 2,63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se inactivó con agua, se extrajo con DCM. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (1,0 g, 2,214 mmol, 84% de rendimiento).

**D109: 4-(4-Fluorofenoxi)fenil carbamimidato**



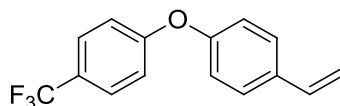
- 30 A una solución de 2-(4-[[4-fluorofenil]oxi]fenil)etanol (750 mg, 3,23 mmol) y cianamida (149 mg, 3,55 mmol) en THF (15ml) se añadió ácido trifluorometansulfónico (0,344 ml, 3,88 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con agua, se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (290 mg, 1,057 mmol, 32,7% de rendimiento).

**D110: 4-[[4-(Trifluorometil)fenil]oxi]benzaldehído**



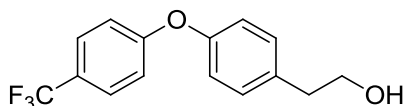
5 A una solución de 4-(trifluorometil)fenol (3 g, 18,51 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (2,3 g, 18,53 mmol) en DMF (20 ml), se añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,24 g, 22,21 mmol). La mezcla se calentó en horno de microondas a 120°C durante 4 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (4,68 g, 95% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: tr = 3,58 min, [M+H<sup>+</sup>] = 267

**D111: 1-Etenil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]oxi]benceno**



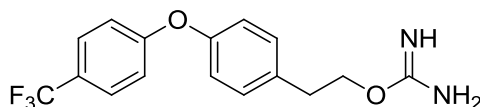
10 A una suspensión agitada de 4-[[4-(trifluorometil)fenil]oxi]benzaldehído (4,68 g, 17,58 mmol) y bromuro de metil(trifenil)fosfonio (6,28 g, 17,58 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió NaH (3 g, 75 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (890 mg, 19% de rendimiento) como un aceite verde claro. LCMS: tr = 4,19 min, [M+H<sup>+</sup>] = 265

**D112: 2-(4-[[4-(Trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etanol**



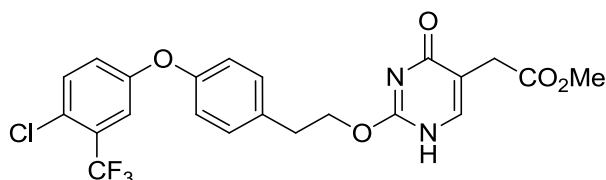
15 A la solución de 1-etenil-4-[[4-(trifluorometil)fenil]oxi]benceno (890 mg, 3,37 mmol) en THF anhidro (10 ml), se añadió 9-BBN (10 ml, 5,00 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A continuación la mezcla de reacción se inactivó por la incorporación de agua (3 ml), seguido de NaOH ac. (3M, 4,5 ml), y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. A continuación el THF y parte del agua se eliminaron a presión reducida, y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (914 mg, 96% de rendimiento). LCMS: tr = 3,38 min, [M+H<sup>+</sup>] = 265

**D113: 2-(4-[[4-(Trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil imidocarbamato**



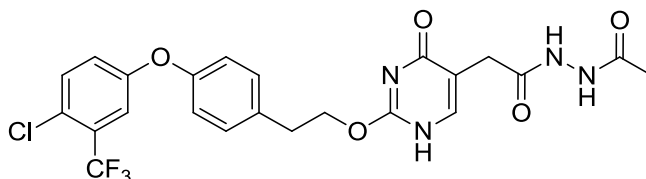
25 A una solución de 2-(4-[[4-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etanol (500 mg, 1,771 mmol) y cianamida (89 mg, 2,126 mmol) en THF anhidro (5 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido triflórico (0,189 ml, 2,126 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (240 mg, 31,0% de rendimiento). LCMS: tr = 2,63 min, [M+H<sup>+</sup>] = 265

**D114: (2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil)acetato de metilo**

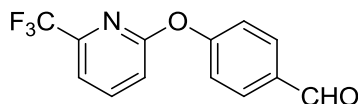


30 A una solución de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil imidocarbamato (437 mg, 0,861 mmol) y 2-formilbutanoato de dimetilo (450 mg, 2,58 mmol) en NMP (5 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (357 mg, 2,58 mmol). La mezcla se calentó a 130°C durante 1,5 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título, junto con el éster etílico (102 mg, 0,211 mmol, 24,55% de rendimiento).

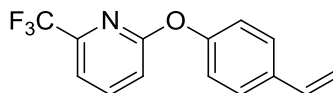
35

**D115: N'-acetil-2-(2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil]etil]oxi)-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil)-acetohidrazida**

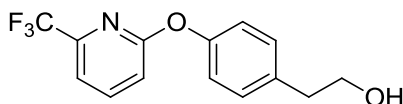
5 A una solución de ácido (2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil]etil]oxi)-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil)acético (91 mg, 0,194 mmol) en THF (2 ml) se añadió EDC (149 mg, 0,776 mmol) y HOBT (89 mg, 0,582 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se añadió acetohidrazida (21,57 mg, 0,291 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (28 mg, 0,053 mmol, 27,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,04 min,  $[M+H]^+$  = 525

**10 D116: 4-((6-(Trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzaldehído**

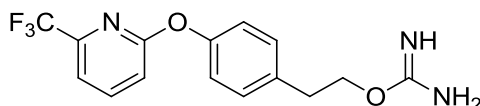
15 A una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (1,5 g, 8,26 mmol) y 4-hidroxibenzaldehído (1,009 g, 8,26 mmol) en DMF (18 ml), se añadió  $K_2CO_3$  (1,713 g, 12,39 mmol). La mezcla se calentó a 130°C durante 5 h, y a continuación se transfirió a un tubo sellado y se calentó en horno de microondas a 135°C durante 3 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se concentró para producir el compuesto del título (2,10 g) como un aceite marrón. LCMS: tr = 3,25 min,  $[M+H]^+$  = 268

**D117: 2-(Trifluorometil)-6-(4-vinilfenoxi)piridina**

20 A una suspensión agitada de 4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzaldehído (4g, 14,97 mmol) y bromuro de metil(trifenil)fosfonio (5,35 g, 14,97 mmol) en THF anhidro (40 ml) se añadió NaH (2,096 g, 52,4 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (2,4g, 9,05 mmol, 60,4% de rendimiento) como un aceite verde claro. LCMS: tr = 3,80 min,  $[M+H]^+$  = 266

**D118: 2-(4-((6-(Trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)etanol**

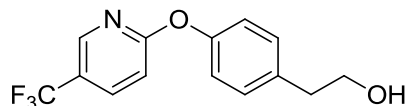
30 A la solución de 2-(trifluorometil)-6-(4-vinilfenoxi)piridina (2,4 g, 9,05 mmol) en THF anhidro (25 ml), se añadió 9-BBN (30 ml, 15,00 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, y se inactivó con agua (2 ml), seguido de NaOH ac. (12 ml, 36,0 mmol), y  $H_2O_2$  30% (12 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (3,68 g, 8,44 mmol, 93% de rendimiento) como un aceite blanco. LCMS: tr = 3,00 min,  $[M+H]^+$  = 284

**35 D119: 4-((6-(Trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluoroacetato**

A una solución de 2-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)etanol (1,6 g, 3,67 mmol) y cianamida (0,35 g, 8,33 mmol) en THF anhidro (15 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido triflico (0,710 ml, 8,00 mmol). La mezcla se calentó a

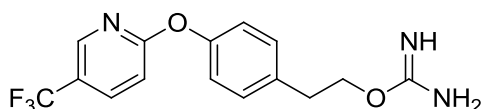
55°C durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (830 mg, 1,894 mmol, 51,6% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 2,55 min, [M+H<sup>+</sup>] = 326

**D120: 2-(4-(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)etanol**



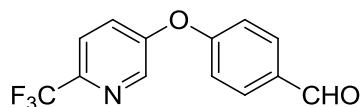
5 A una solución de 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,212 mmol) y 4-(2-hidroxietil)fenol (306 mg, 2,212 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (459 mg, 3,32 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EA dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (720 mg, 2,54 mmol, 115% de rendimiento). LCMS: tr = 2,93 min, [M+H<sup>+</sup>] = 284

10 **D121: 4-((5-(Trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil carbamimidato, trifluoroacetato**



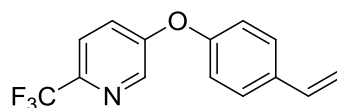
15 A una solución de 2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)etanol (720 mg, 2,54 mmol) y cianamida (427 mg, 10,17 mmol) en THF anhidro (10 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido triflico (0,903 ml, 10,17 mmol). La mezcla se calentó a 55°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (800 mg, 1,825 mmol, 71,8% de rendimiento). LCMS: tr = 2,51 min, [M+H<sup>+</sup>] = 326

**D122: 4-[[6-(Trifluorometil)-3-piridinil]oxi]benzaldehído**



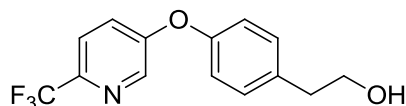
20 A una solución de 6-(trifluorometil)-3-piridinol (2 g, 12,26 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (1,315 ml, 12,26 mmol) en DMF (50 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,54 g, 18,39 mmol). La mezcla se calentó a 130°C hasta la mañana siguiente. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para producir el compuesto del título (3,28 g, 12,26 mmol, 100% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: tr = 3,16 min, [M+H<sup>+</sup>] = 268

**D123: 5-[[4-Etenilfenil]oxi]-2-(trifluorometil)piridina**



25 A una suspensión agitada de 4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]benzaldehído (3,28 g, 12,28 mmol) y bromuro de metil(trifenil)fosfonio (4,39 g, 12,28 mmol) en THF anhidro (60 ml) se añadió NaH (1,718 g, 43,0 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (1,83 g, 6,90 mmol, 56,2% de rendimiento) como un aceite verde claro. LCMS: tr = 3,77 min, [M+H<sup>+</sup>] = 266

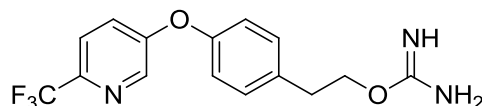
**D124: 2-(4-[[6-(Trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etanol**



35 A la solución de 5-[[4-etenilfenil]oxi]-2-(trifluorometil)piridina (1,83 g, 6,90 mmol) en THF anhidro (20 ml), se añadió 9-BBN (20,70 ml, 10,35 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, y se inactivó con agua (2 ml), seguido de NaOH ac. (3M, 9 ml) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró y se purificó por cromatografía

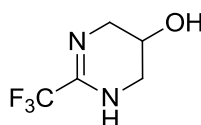
flash para producir el compuesto del título (2,67 g, 9,43 mmol, 137% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 2,97 min,  $[M+H^+] = 284$

**D125: 2-(4-[[6-(Trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etil imidocarbamato**



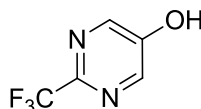
- 5 A una solución de 2-(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etanol (1,95 g, 6,88 mmol) y cianamida (0,5 g, 11,89 mmol) en THF anhidro (20 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido triflico (1 ml, 11,26 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 4 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (1,72 g, 3,92 mmol, 57,0% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 2,42 min,  $[M+H^+] = 326$

**D126: 2-(Trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-5-pirimidinol**



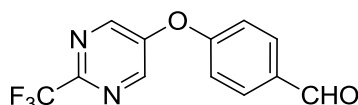
- 10 A una solución de trifluoroacetato de etilo (5,80 g, 40,8 mmol) en p-xileno (30 ml) se añadió 1,3-diamino-2-propanol (3,60 g, 40 mmol). La mezcla se agitó a 160°C durante 4 h. La concentración al vacío a continuación produjo el compuesto del título (6,55 g, 39,0 mmol, 97% de rendimiento).

**D127: 2-(Trifluorometil)-5-pirimidinol**



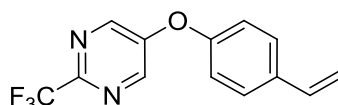
- 15 Una mezcla de 2-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidro-5-pirimidinol (6,50 g, 38,7 mmol) y nitrobenzeno (30 ml) se calentó hasta 90°C para formar una solución homogénea. A esta temperatura, se añadió en porciones una solución de metóxido de sodio (8,5 g, 157 mmol) en metanol (30 ml), permitiendo que el metanol se destile antes de la siguiente incorporación (el proceso completo tomó aproximadamente 3 h). A continuación la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se ajustó hasta pH 4,0 con HCl 6M acuoso y a continuación se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La concentración al vacío a continuación produjo el compuesto del título (533 mg, 3,25 mmol, 8,4% de rendimiento). LCMS: tr = 1,78 min,  $[M+H^+] = 165$

25 **D128: 4-[[2-(Trifluorometil)-5-pirimidinil]oxi]benzaldehído**



- 30 Una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (0,196 ml, 1,828 mmol), 2-(trifluorometil)-5-pirimidinol (300 mg, 1,828 mmol) y  $K_2CO_3$  (505 mg, 3,66 mmol) en DMF (2 ml) se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con agua, se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (351 mg, 1,309 mmol, 71,6% de rendimiento). LCMS: tr = 2,97 min,  $[M+H^+] = 269$

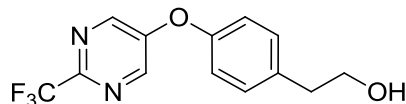
**D129: 5-[[4-Etenilfenil]oxi]-2-(trifluorometil)pirimidina**



- 35 A una suspensión de NaH (373 mg, 9,32 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (799 mg, 2,237 mmol) en THF (5 ml), que se agitó a 0°C durante 1 h, se añadió 4-[[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]oxi]benzaldehído (500 mg, 1,864 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se inactivó con solución sat. de  $NH_4Cl$ . La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de

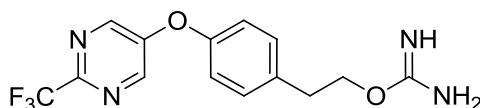
sodio, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (300 mg, 1,127 mmol, 60,4% de rendimiento).

**D130: 2-(4-{[2-(Trifluorometil)-5-pirimidinil]oxi}fenil)etanol**



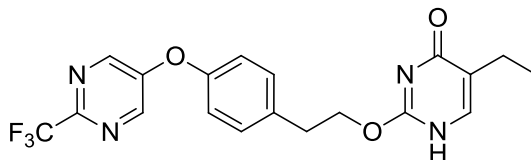
5 A una solución de 5-[(4-etenilfenil)oxi]-2-(trifluorometil)pirimidina (100 mg, 0,376 mmol) y 9-BBN (1,503 ml, 0,751 mmol) en THF (5 ml) bajo nitrógeno, que se agitó hasta la mañana siguiente, se añadió NaOH (0,501 ml, 1,503 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,460 ml, 4,51 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h y a continuación se inactivó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl luego de enfriar. La fase orgánica se separó y se lavó con solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración a continuación produjo el compuesto del título (80 mg, 0,281 mmol, 74,9% de rendimiento). LCMS: tr = 2,82 min, [M+H<sup>+</sup>] = 285

**D131: 2-(4-{[2-(Trifluorometil)-5-pirimidinil]oxi}fenil)etil imidocarbamato**



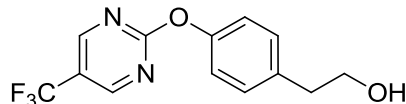
15 A una solución de 2-(4-{[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]oxi}fenil)etil imidocarbamato (143 mg, 0,503 mmol) y cianamida (25,4 mg, 0,604 mmol) en THF (1ml) se añadió ácido trifluorometansulfónico (0,134 ml, 1,509 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con agua, se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (60 mg, 0,184 mmol, 36,6% de rendimiento). LCMS: tr = 2,33 min, [M+H<sup>+</sup>] = 327

**D132: 5-Etil-2-(4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetoxi)pirimidin-4(1H)-ona, sal del ácido trifluoroacético**



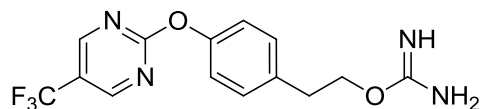
25 Una mezcla de 2-(4-{[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]oxi}fenil)etil imidocarbamato (100 mg, 0,306 mmol), 2-formilbutanoato de metilo (47,9 mg, 0,368 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (169 mg, 1,226 mmol) en NMP (1 ml) se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (24 mg, 0,059 mmol, 19,27% de rendimiento). LCMS: tr = 3,16 min, [M+H<sup>+</sup>] = 407

**D133: 2-(4-((5-(Trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)fenil)etanol (en bruto)**



30 A una solución de 4-(2-hidroxietil)fenol (0,795 g, 5,75 mmol) en DMF (15 ml) se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (1 g, 5,48 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,909 g, 6,57 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 3 h. La mezcla se vertió en 100ml agua y se extrajo con EA tres veces. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir el compuesto del título (1,557 g, 5,48 mmol, 100% de rendimiento). LCMS: tr = 2,66 min, [M+H<sup>+</sup>] = 285

**D134: 4-((5-(Trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluorometansulfonato**

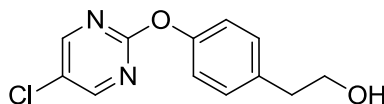


35 A una solución de 2-(4-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)fenil)etanol (en bruto) (1,56 g, 5,49 mmol) y cianamida (0,277 g, 6,59 mmol) en THF (10 ml) se añadió TfOH (1,218 ml, 13,72 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 2



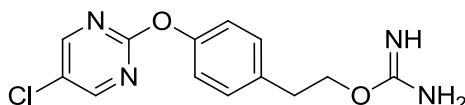
h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (777 mg, 1,635 mmol, 29,8% de rendimiento). LCMS: tr = 2,17 min,  $[M+H^+] = 327$

**D135: 2-(4-((5-Cloropirimidin-2-il)oxi)fenil)etanol**



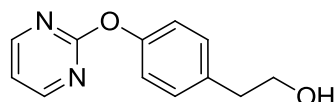
5 A una solución de 4-(2-hidroxietil)fenol (555 mg, 4,02 mmol) en DMF (15 ml) se añadió 2,5-dicloropirimidina (570 mg, 3,83 mmol) y  $K_2CO_3$  (635 mg, 4,59 mmol). La mezcla se calentó a 110°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (861 mg, 3,43 mmol, 90% de rendimiento). LCMS: tr = 2,38 min,  $[M+H^+] = 251$

**D136: 4-((5-Cloropirimidin-2-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluorometansulfonato**



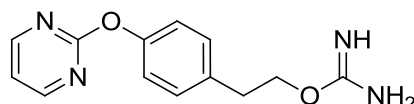
10 A una solución de 2-(4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)fenil)etanol (861 mg, 3,43 mmol) y cianamida (173 mg, 4,12 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió TfOH (0,458 ml, 5,15 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (700 mg, 1,584 mmol, 46,1% de rendimiento). LCMS: tr = 1,98 min,  $[M+H^+] = 293$

15 **D137: 2-(4-(Pirimidin-2-iloxi)fenil)etanol**



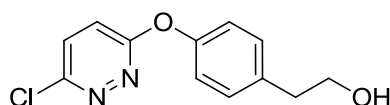
20 A una solución de 4-(2-hidroxietil)fenol (950 mg, 6,88 mmol) en DMF (15 ml) se añadió 2-cloropirimidina (750 mg, 6,55 mmol) y  $K_2CO_3$  (1086 mg, 7,86 mmol). La mezcla se calentó a 110°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (1,3 g, 6,01 mmol, 92% de rendimiento). LCMS: tr = 1,85 min,  $[M+H^+] = 218$

**D138: 4-(Pirimidin-2-iloxi)fenetil carbamimidato, trifluorometansulfonato**



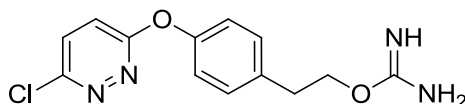
25 A una solución de 2-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)etanol (1,2 g, 5,55 mmol) y cianamida (0,350 g, 8,32 mmol) en THF (15 ml) se añadió TfOH (1,478 ml, 16,65 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (1,5 g, 3,68 mmol, 66,4% de rendimiento). LCMS: tr = 1,55 min,  $[M+H^+] = 259$

**D139: 2-(4-((6-Cloropiridazin-3-il)oxi)fenil)etanol**



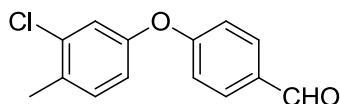
30 A una solución de 4-(2-hidroxietil)fenol (1,533 g, 11,09 mmol) en DMF (15 ml) se añadió 3,6-dicloropiridazina (1,574 g, 10,57 mmol) y  $K_2CO_3$  (1,752 g, 12,68 mmol). La mezcla se calentó a 110°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (1,5 g, 5,98 mmol, 56,6% de rendimiento). LCMS: tr = 2,23 min,  $[M+H^+] = 251$

**D140: 4-((6-Cloropiridazin-3-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluorometansulfonato**



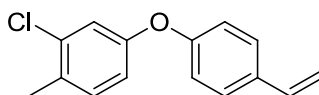
5 A una solución de 2-(4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)fenil)etanol (1,14 g, 4,55 mmol) y cianamida (0,229 g, 5,46 mmol) en THF (20 ml) se añadió TfOH (1,212 ml, 13,64 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 15 min, y se inactivó con NH<sub>4</sub>OH. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (1 g, 2,264 mmol, 49,8% de rendimiento). LCMS: tr = 1,90 min, [M+H<sup>+</sup>] = 293

**D141: 4-[(3-Cloro-4-metilfenil)oxi]benzaldehído**



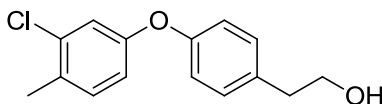
10 A una solución de 3-cloro-4-metilfenol (2,5 g, 17,53 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (2,2 g, 17,73 mmol) en DMF (40 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,91 g, 21,04 mmol). La solución se calentó a 120°C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (5,5 g, 15,61 mmol, 89% de rendimiento). LCMS: tr = 3,80 min, [M+H<sup>+</sup>] = 247

**D142: 2-Cloro-4-[(4-etenilfenil)oxi]-1-metilbenceno**



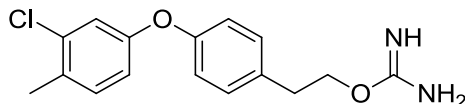
15 A una suspensión agitada de 4-[(3-cloro-4-metilfenil)oxi]benzaldehído (5,5 g, 22,30 mmol) y bromuro de metil(trifenil)fosfonio (7,96 g, 22,30 mmol) en THF (50 ml) se añadió NaH (3,12 g, 78 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, la fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (2,8 g, 51,3% de rendimiento). LCMS: tr = 4,37 min, [M+H<sup>+</sup>] = 323

20 **D143: 2-{4-[(3-Cloro-4-metilfenil)oxi]fenil}etanol**



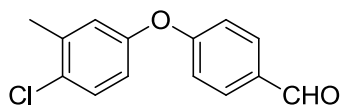
25 A la solución de 2-cloro-4-[(4-etenilfenil)oxi]-1-metilbenceno (2,8 g, 11,44 mmol) en THF anhidro (20 ml), se añadió 9-BBN (30 ml, 15,00 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A continuación la mezcla de reacción se inactivó por la incorporación de agua (3 ml), seguido de NaOH ac. (3M, 15 ml) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h. A continuación el THF y parte del agua se eliminaron a presión reducida, y el residuo se diluyó con EA (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (2 g, 66,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,51 min, [M+H<sup>+</sup>] = 245

**D144: 2-{4-[(3-Cloro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil imidocarbamato**



30 A una solución de 2-{4-[(3-cloro-4-metilfenil)oxi]fenil}etanol (1,7 g, 6,47 mmol) y cianamida (0,326 g, 7,76 mmol) en THF anhidro (20 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido triflico (0,690 ml, 7,76 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (680 mg, 1,628 mmol, 25,2% de rendimiento). LCMS: tr = 2,76 min, [M+H<sup>+</sup>] = 245

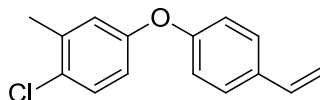
35 **D145: 4-[(4-Cloro-3-metilfenil)oxi]benzaldehído**



A una solución de 4-cloro-3-metilfenol (2,5 g, 17,53 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (2,2 g, 17,73 mmol) en DMF (20 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,91 g, 21,04 mmol). La mezcla se calentó con un horno de microondas a 130°C durante 4 h. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica combinada se lavó con agua y

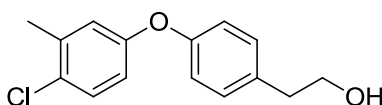
salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (4,2 g, 97% de rendimiento). LCMS: tr = 3,79 min, [M+H<sup>+</sup>] = 247

**D146: 1-Cloro-4-[(4-etenilfenil)oxi]-2-metilbenceno**



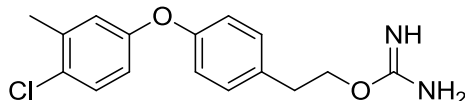
5 A una suspensión agitada de 4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]benzaldehído (4,2 g, 17,03 mmol) y bromuro de metil(trifenil)fosfonio (6 g, 16,80 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió NaH (3,4 g, 85 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (2,46 g, 59% de rendimiento) como un aceite verde claro. LCMS: tr = 4,34 min, [M+H<sup>+</sup>] = 280

10 **D147: 2-{4-[(4-Cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etanol**



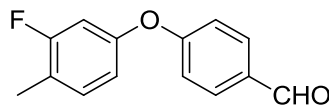
15 A la solución de 1-cloro-4-[(4-etenilfenil)oxi]-2-metilbenceno (2,46 g, 10,05 mmol) en THF anhidro (30 ml), se añadió 9-BBN (30,2 ml, 15,08 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, y se inactivó con agua (3 ml), seguido de NaOH ac. (13,00 ml, 39,0 mmol), y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (13,00 ml, 126 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (1,13 g, 42,8% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 3,49 min, [M+H<sup>+</sup>] = 245

**D148: 2-{4-[(4-Cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etil imidocarbamato**



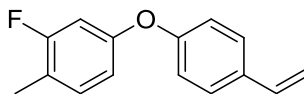
20 A una solución de 2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etanol (500 mg, 1,903 mmol) y cianamida (96 mg, 2,284 mmol) en THF anhidro (6 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido trifílico (0,203 ml, 2,285 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (270 mg, 0,646 mmol, 34,0% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 2,76 min, [M+H<sup>+</sup>] = 245

25 **D149: 4-[(3-Fluoro-4-metilfenil)oxi]benzaldehído**



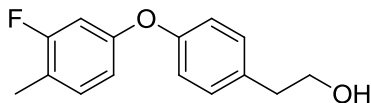
30 A una solución de 3-fluoro-p-cresol (2,5 g, 19,82 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (2,460 g, 19,82 mmol) en DMF (15 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,11 g, 29,7 mmol). La mezcla se calentó con un horno de microondas a 130°C durante 1 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó a través de cromatografía flash para producir el compuesto del título (2,741 g, 11,91 mmol, 60,1% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: tr = 3,57 min, [M+H<sup>+</sup>] = 231

**D150: 4-[(4-Etenilfenil)oxi]-2-fluoro-1-metilbenceno 4-etenilfenil 3-fluoro-4-metilfenil éter**

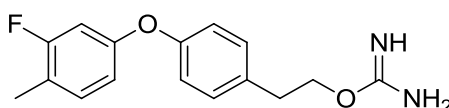


35 A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,72 g, 10,42 mmol) y NaH (1,737 g, 43,4 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió una solución de 4-[(3-fluoro-4-metilfenil)oxi]benzaldehído (2 g, 8,69 mmol) en THF bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h y a continuación a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (982 mg, 4,30 mmol, 49,5% de rendimiento) como un aceite verde claro. LCMS: tr = 4,17 min, [M+H<sup>+</sup>] = 229

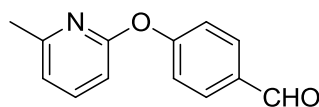
40

**D151: 2-{4-[(3-Fluoro-4-metilfenil)oxi]fenil}etanol**

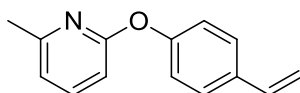
5 A la solución de 4-etenilfenil 3-fluoro-4-metilfenil éter (900 mg, 3,94 mmol) en THF anhidro (30 ml), se añadió 9-BBN (9,46 ml, 4,73 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, y se inactivó con agua (1,2 ml), seguido de NaOH ac. (5,26 ml, 15,77 mmol), y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (4,03 ml, 39,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (1,02 g, 4,14 mmol, 105% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: tr = 3,29 min, [M+H<sup>+</sup>] = 229

**10 D152: 2-{4-[(3-Fluoro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil imidocarbamato**

15 A una solución de 2-{4-[(3-fluoro-4-metilfenil)oxi]fenil}etanol (1 g, 4,06 mmol) y cianamida (0,205 g, 4,87 mmol) en THF anhidro (15 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido triflico (0,433 ml, 4,87 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (420 mg, 1,047 mmol, 25,8% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 2,61 min, [M+H<sup>+</sup>] = 229

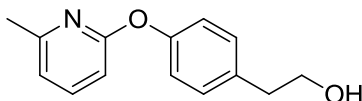
**D153: 4-[(6-Metil-2-piridinil)oxi]benzaldehído**

20 A una solución de 6-metil-2(1H)-piridinona (2 g, 18,33 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (2 ml, 18,64 mmol) en DMF (60 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,80 g, 27,5 mmol). La mezcla se calentó a 130°C hasta la mañana siguiente. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para producir el compuesto del título (3,24g, 15,19 mmol, 83% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: tr = 2,77 min, [M+H<sup>+</sup>] = 214

**D154: 2-[(4-Etenilfenil)oxi]-6-metilpiridina**

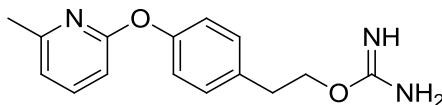
25 A una suspensión agitada de 4-[(6-metil-2-piridinil)oxi]benzaldehído (2,43 g, 11,40 mmol) y bromuro de metil(trifenil)fosfonio (4,07 g, 11,40 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió NaH (1,595 g, 39,9 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (1,23g, 5,82 mmol, 51,1% de rendimiento) como un aceite verde claro. LCMS: tr = 3,27 min, [M+H<sup>+</sup>] = 212

30

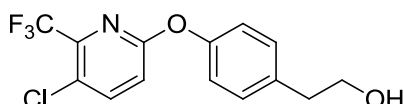
**D155: 2-{4-[(6-Metil-2-piridinil)oxi]fenil}etanol**

35 A la solución de 2-[(4-etenilfenil)oxi]-6-metilpiridina (1,23 g, 5,82 mmol) en THF anhidro (20 ml), se añadió 9-BBN (17 ml, 8,50 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, y se inactivó con agua (2 ml), seguido de NaOH ac. (3M, 7 ml), y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (7,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (1,71g, 7,46 mmol, 128% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 2,07 min, [M+H<sup>+</sup>] = 230

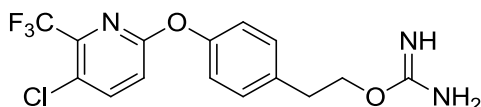
40

**D156: 2-{4-[(6-Metil-2-piridinil)oxi]fenil}etil imidocarbamato**

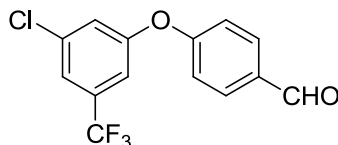
5 A una solución de 2-{4-[(6-metil-2-piridinil)oxi]fenil}etanol (1,7 g, 7,41 mmol) y cianamida (0,405 g, 9,64 mmol) en THF anhidro (20 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido trifílico (0,856 ml, 9,64 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 4 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (1,4 g, 3,64 mmol, 49,1% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 1,87 min, [M+H<sup>+</sup>] = 272

**D157: 2-(4-[(5-Cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]fenil)etanol**

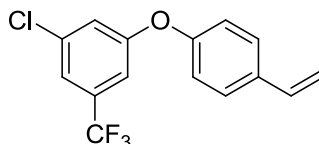
10 A la solución de 6-bromo-3-cloro-2-(trifluorometil)piridina (2 g, 7,68 mmol) y 4-(2-hidroxietil)fenol (1,061 g, 7,68 mmol) en DMF (30 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,592 g, 11,52 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (200 mg, 8,2% de rendimiento) como un sólido marrón. LCMS: tr = 3,14 min, [M+H<sup>+</sup>] = 318

**D158: 4-[(5-Cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]fenetil carbamimidato, trifluoroacetato**

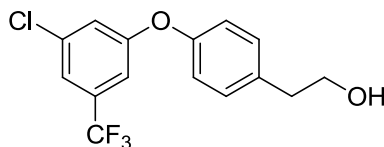
15 A una solución de 2-(4-[(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]fenil)etanol (0,2 g, 0,630 mmol) y cianamida (0,053 g, 1,259 mmol) en THF anhidro (3 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido trifílico (0,112 ml, 1,259 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 1 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (250 mg, 0,529 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 2,77 min, [M+H<sup>+</sup>] = 360

**D159: 4-[(3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil)oxi]benzaldehído**

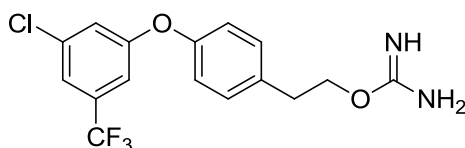
20 A una solución de 3-cloro-5-(trifluorometil)fenol (2 g, 10,18 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (1,201 ml, 11,19 mmol) en DMF (30 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,109 g, 15,26 mmol). La mezcla se calentó a 130°C hasta la mañana siguiente. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para producir el compuesto del título (3,3 g, 10,98 mmol, 108% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: tr = 3,89 min, [M+H<sup>+</sup>] = 301

**D160: 1-Cloro-3-[(4-etenilfenil)oxi]-5-(trifluorometil)benceno**

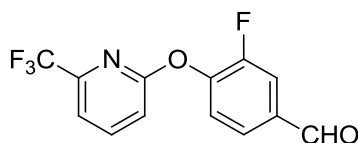
30 A una suspensión agitada de 4-[(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)oxi]benzaldehído (3,3 g, 10,98 mmol) y bromuro de metil(trifenil)fosfonio (3,92 g, 10,98 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió NaH (1,536 g, 38,4 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (2,63g, 8,81 mmol, 80% de rendimiento) como un aceite verde claro. LCMS: tr = 4,45 min, [M+H<sup>+</sup>] = 324

**D161: 2-(4-[[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etanol**

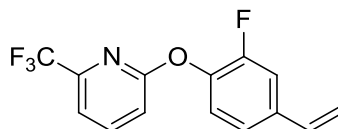
5 A la solución de 1-cloro-3-[[4-etenilfenil]oxi]-5-(trifluorometil)benceno (2,63 g, 8,81 mmol) en THF anhidro (25 ml), se añadió 9-BBN (30 ml, 15,00 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, y se inactivó con agua (2 ml), seguido de NaOH ac. (11 ml, 33,0 mmol), y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida, y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (2,8 g, 8,84 mmol, 100% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 3,70 min, [M+H<sup>+</sup>] = 299

**D162: 2-(4-[[3-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil imidocarbamato**

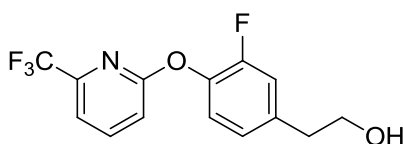
15 A una solución de 2-(4-[[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etanol (2 g, 6,32 mmol) y cianamida (0,4 g, 9,51 mmol) en THF anhidro (20 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido triflico (0,8 ml, 9,01 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 4 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (2,1 g, 4,45 mmol, 70,5% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: tr = 2,95 min, [M+H<sup>+</sup>] = 359

**D163: 3-Fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzaldehído**

20 A una solución de 6-(trifluorometil)piridin-2-ol (1,205 g, 7,39 mmol) en DMF (7 ml), se añadió 3,4-difluorobenzaldehído (0,776 ml, 7,04 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,167 g, 8,44 mmol). La mezcla se calentó con un horno de microondas a 150°C durante 1 h. Luego de enfriar, la mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua, salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (890 mg, 44,3% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 2,62 min, [M+H<sup>+</sup>] = 286

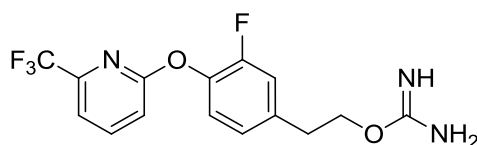
**D164: 2-(2-Fluoro-4-vinilfenoxi)-6-(trifluorometil)piridina**

25 A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1226 mg, 3,43 mmol) en THF (15 ml) se añadió n-BuLi (2,145 ml, 3,43 mmol), se agitó durante 10 min. A continuación se añadió 3-fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzaldehído (0,691 ml, 3,12 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h, a continuación a temperatura ambiente durante otras 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua, salmuera (50 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (449 mg, 49,8% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 3,13 min

**D165: 2-(3-Fluoro-4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)etanol**

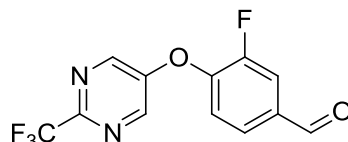
5 A una solución de 2-(2-fluoro-4-vinilfenoxi)-6-(trifluorometil)piridina (0,342 ml, 1,554 mmol) en THF (10 ml) se añadió 9-BBN (4,66 ml, 2,330 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, y se inactivó con agua (2 ml), seguido de NaOH ac. (3 M, 4 ml), y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 h. A continuación el THF y parte del agua se eliminaron a presión reducida y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (183 mg, 39,1% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 2,45 min

**D166: 2-(3-Fluoro-4-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]fenil)etil imidocarbamato**



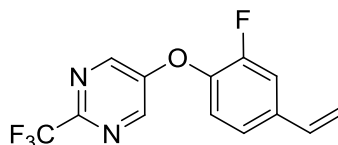
10 A una solución de 2-(3-fluoro-4-[[6-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]fenil)etanol (70 mg, 0,232 mmol) y cianamida (11,72 mg, 0,279 mmol) en THF (5 ml) se añadió ácido triflico (0,025 ml, 0,279 mmol) bajo argón. La mezcla se calentó a 55°C durante 3 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (50 mg, 0,102 mmol, 43,7% de rendimiento). LCMS: tr = 2,53 min, [M+H<sup>+</sup>] = 344

**D167: 3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)benzaldehído**



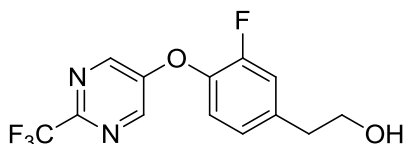
15 A una solución de 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ol (1,5g, 9,14 mmol) y 3,4-difluorobenzaldehído (1,299 g, 9,14 mmol) en DMF (18 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,642 g, 11,88 mmol). La mezcla se calentó con un horno de microondas a 130°C durante 1 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para producir el compuesto del título (2,18 g, 7,62 mmol, 83% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: tr = 3,08 min, [M+H<sup>+</sup>] = 287

**D168: 5-(2-Fluoro-4-vinilfenoxi)-2-(trifluorometil)pirimidina**



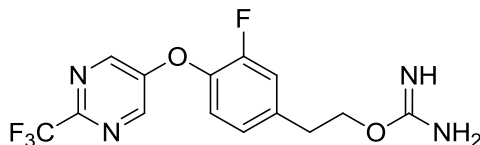
25 A una suspensión agitada de 3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)benzaldehído (2g, 6,99 mmol) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,496 g, 6,99 mmol) en THF anhidro (40 ml) se añadió NaH (0,978 g, 24,46 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La fase orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (540mg, 1,900 mmol, 27,2% de rendimiento). LCMS: tr = 3,65 min, [M+H<sup>+</sup>] = 285

**D169: 2-(3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)etanol**

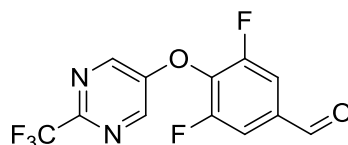


30 A la solución de 5-(2-fluoro-4-vinilfenoxi)-2-(trifluorometil)pirimidina (540 mg, 1,900 mmol) en THF anhidro (8 ml), se añadió 9-BBN (5,70 ml, 2,85 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, y se inactivó con agua (1 ml), seguido de NaOH ac. (2,5 ml, 7,50 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (2,585 g, 22,80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida, y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (756 mg, 2,501 mmol, 132% de rendimiento)

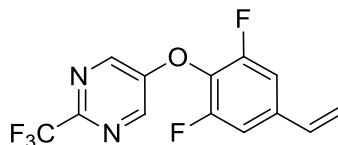
35 como un aceite blanco. LCMS: tr = 3,63 min, [M+H<sup>+</sup>] = 285

**D170: 3-Fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil carbamimidato, trifluoroacetato**

5 A una solución de 2-(3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)etanol (756 mg, 1,251 mmol) y cianamida (105 mg, 2,501 mmol) en THF anhidro (6 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido triflico (0,222 ml, 2,501 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 3 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (1 g, 2,104 mmol, 24,95% de rendimiento). LCMS: tr = 2,41 min, [M+H<sup>+</sup>] = 345

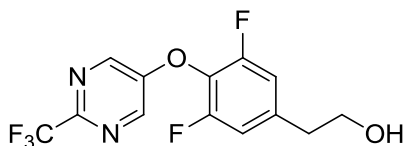
**D171: 3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)benzaldehído**

10 A una solución de 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ol (1,5g, 9,14 mmol) y 3,4,5-trifluorobenzaldehído (1,464 g, 9,14 mmol) en DMF (18 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,642 g, 11,88 mmol). La mezcla se calentó con un horno de microondas a 130°C durante 1 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para producir el compuesto del título (2,73g, 8,98 mmol, 98% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS: tr = 3,16 min, [M+H<sup>+</sup>] = 305

**D172: 5-(2,6-Difluoro-4-vinilfenoxi)-2-(trifluorometil)pirimidina**

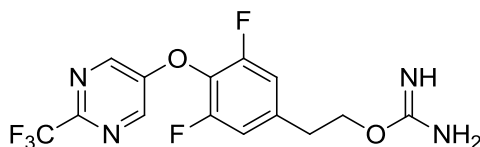
15 A una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,85 g, 10,77 mmol) y KO<sup>t</sup>Bu (1,309 g, 11,67 mmol) en THF anhidro (50 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno, se añadió 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)benzaldehído (2,73 g, 8,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NH<sub>4</sub>Cl sat. La fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (1,47g, 4,86 mmol, 54,2% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: tr = 3,72 min, [M+H<sup>+</sup>] = 303

20

**D173: 2-(3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)etanol**

25 A la solución de 5-(2,6-difluoro-4-vinilfenoxi)-2-(trifluorometil)pirimidina (1,67 g, 5,53 mmol) en THF anhidro (25 ml), se añadió 9-BBN (20 ml, 10,00 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, y se inactivó con agua (2 ml), seguido de NaOH ac. (7 ml, 21,0 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (7 ml, 5,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (2,7g, 8,43 mmol, 153% de rendimiento) como un aceite blanco. LCMS: tr = 2,97 min, [M+H<sup>+</sup>] = 321

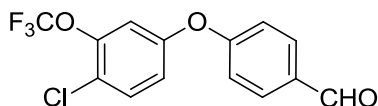
30

**D174: 3,5-Difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil carbamimidato, Trifluoroacetato**



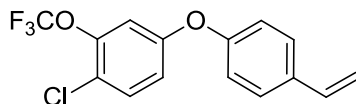
A una solución de 2-(3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenil)etanol (2,7 g, 8,43 mmol) y cianamida (0,709 g, 16,86 mmol) en THF anhidro (20 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido triflico (1,4 ml, 15,77 mmol). La mezcla se calentó a 55°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (1 g, 2,104 mmol, 24,95% de rendimiento). LCMS: tr = 2,47 min, [M+H<sup>+</sup>] = 363

5 **D175: 4-(4-Cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)benzaldehído.**



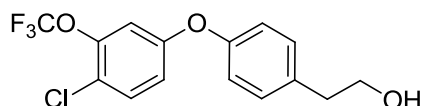
10 A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenol (1,5 g, 7,06 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (0,76 ml, 7,08 mmol) en DMF (3 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 g, 8,68 mmol). La mezcla se calentó con un horno de microondas a 100°C durante 1 h. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para producir el compuesto del título (2,10 g, 94% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS: tr = 3,90 min, [M+H<sup>+</sup>] = 317

**D176: 1-Cloro-2-(trifluorometoxi)-4-(4-vinilfenoxi)benzeno**



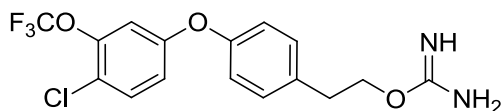
15 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,9 g, 10,92 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió n-butil litio (6,8 ml, 10,88 mmol) gota a gota a -78°C durante 0,5 h, la mezcla se agitó durante 1 h y a continuación se añadió una solución de 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)benzaldehído (2,8 g, 8,84 mmol) en THF (5 ml). La reacción se entibió lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó hasta la mañana siguiente y se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentró y se purificó a través de cromatografía flash para producir el compuesto del título (1,2 g, 3,81 mmol, 43,1% de rendimiento).  
20 LCMS: tr = 4,42 min, [M+H<sup>+</sup>] = 315

**D177: 2-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)etanol.**



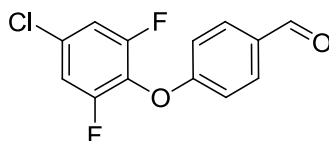
25 A la solución de 1-cloro-2-(trifluorometoxi)-4-(4-vinilfenoxi)benzeno (1,2g, 3,81 mmol) en THF anhidro (10 ml), se añadió 9-BBN (15,25 ml, 7,63 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregaron NaOH ac. (6,5 ml, 19,50 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (2,0 ml, 19,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 4 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (450 mg, 1,353 mmol, 35,5% de rendimiento) como un aceite blanco.

**D178: 4-(4-Cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil carbamidato, sal del ácido trifluoroacético**



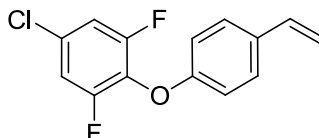
30 A una solución de 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)etanol (450 mg, 1,353 mmol) y cianamida (140 mg, 3,33 mmol) en THF anhidro (10 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido triflico (0,3 ml, 3,38 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (380 mg, 0,777 mmol, 57,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,00 min, [M+H<sup>+</sup>] = 381

35 **D179: 4-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)benzaldehído.**



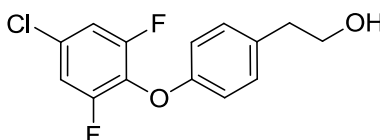
A una solución de 4-cloro-2,6-difluorofenol (5,0 g, 30,4 mmol), 4-fluorobenzaldehído (3,1 ml, 28,9 mmol) en DMF (30 ml), se añadió  $K_2CO_3$  (5,0 g, 36,2 mmol). La mezcla se calentó a 100°C hasta la mañana siguiente. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó en agua, se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se concentró, se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (5,4 g, 20,10 mmol, 66,1% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 3,52 min,  $[M+H]^+$  = 269

**D180: 5-Cloro-1,3-difluoro-2-(4-vinilfenoxi)benceno.**



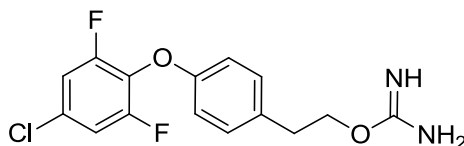
A una suspensión agitada de bromuro de metiltrifenilfosfonio (8,7 g, 24,35 mmol) y  $KO^tBu$  (3,4 g, 30,3 mmol) en THF anhidro (20 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo nitrógeno, se añadió una solución de 4-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi) benzaldehído (5,4g, 20,10 mmol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente y se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La purificación con el uso de cromatografía flash produjo el compuesto del título (2,6 g, 9,75 mmol, 48,5% de rendimiento). LCMS: tr = 4,06 min,  $[M+H]^+$  = 267

**D181: 2-(4-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)fenil)etanol.**



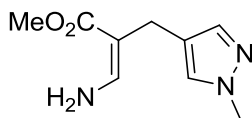
A la solución de 5-cloro-1,3-difluoro-2-(4-vinilfenoxi)benceno (2,6 g, 9,75 mmol) en THF anhidro (10 ml), se añadió 9-BBN (39,0 ml, 19,50 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se añadieron a continuación  $NaOH$  ac. (7,0 ml, 21,00 mmol) y  $H_2O_2$  30% (2,0 ml, 19,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h. A continuación se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se diluyó con EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró y se purificó por cromatografía flash para producir el compuesto del título (1,6g, 5,62 mmol, 57,6% de rendimiento) como un aceite blanco.

**D182: 4-(4-Cloro-2,6-difluorofenoxi)fenil carbamimidato.**

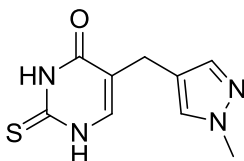


A una solución de 2-(4-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)fenil)etanol (1,6 g, 5,62 mmol) y cianamida (0,600 g, 14,27 mmol) en THF anhidro (10 ml) bajo nitrógeno se añadió ácido trifílico (1,3 ml, 14,64 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (1,74 g, 3,65 mmol, 64,9% de rendimiento). LCMS: tr = 2,66 min,  $[M+H]^+$  = 327

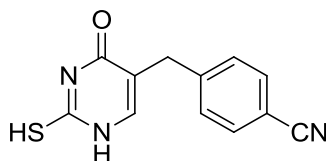
**D183: (Z)-3-Amino-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)acrilato de metilo**



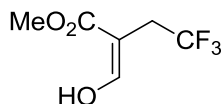
A una suspensión agitada y enfriada con hielo de  $KO^tBu$  (31,2 g, 278 mmol) en THF anhidro (160 ml) se añadió gota a gota una solución de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (18,7 g, 111 mmol) y formiato de metilo (14,02 g, 233 mmol) en THF anhidro (20 ml) durante 2 h bajo argón. La mezcla se dejó entibiar a continuación hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 16 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió en agua (50 ml), después se lavó con EA dos veces, la fase acuosa se neutralizó con HCl 1M para ajustar el pH a 5, y se recolectó el precipitado. El filtrado se extrajo en forma adicional con EA dos veces, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para producir otro lote de producto como un sólido, los sólidos se combinaron para producir el compuesto del título (9,1 g, 44,3 mmol, 39,8% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 1,05 min,  $[M+H]^+$  = 197

**D184: 5-[(1-Metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona**

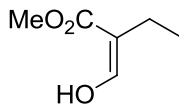
5 A una solución agitada y enfriada con hielo de ter-butóxido de potasio (8,41 g, 74,9 mmol) en THF anhidro (150 ml) bajo argón se añadió gota a gota una solución de 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (4,2 g, 24,97 mmol) y formiato de metilo (4,50 g, 74,9 mmol) en THF (150 ml). La mezcla se dejó entibiar a continuación hasta temperatura ambiente y se continuó agitando hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el disolvente, se añadieron tiourea (1,901 g, 24,97 mmol) y metanol (100 ml). La mezcla se calentó a 50°C hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el disolvente, se añadió agua (10 ml) y se acidificó hasta pH 3 con HCl. La mezcla se agitó en un  
10 baño de hielo durante 1 h. La filtración y luego el secado al vacío a 50°C hasta la mañana siguiente a continuación produjo el compuesto del título (2,8 g, 12,60 mmol, 50,4% de rendimiento). LCMS: tr = 0,99 min, [M+H<sup>+</sup>] = 223

**D185: 4-[(4-Oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)metil]benzonitrilo**

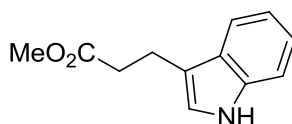
15 A una solución de 3-(4-cianofenil)-2-formilpropanoato de etilo (1,3 g, 5,62 mmol) en etanol (60 ml) se añadió tiourea (1,712 g, 22,49 mmol) bajo argón. La mezcla se calentó a 90°C durante 3 h. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en agua (80 ml), se lavó con éter dos veces. La solución acuosa se acidificó hasta pH 4-5 con ácido acético, y el precipitado resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua hasta que las aguas de lavado fueron neutras para producir el compuesto del título (0,95 g, 3,90 mmol, 69,5% de rendimiento). LCMS: tr = 1,86 min, [M+H<sup>+</sup>] = 224

**D186: (Z)-4,4,4-Trifluoro-2-(hidroximetilen)butanoato de metilo**

20 A una suspensión de NaH (0,512 g, 12,81 mmol) en DME (15 ml) se añadió una solución de 4,4,4-trifluorobutanoato de metilo (1 g, 6,41 mmol) y formiato de metilo (0,594 ml, 9,61 mmol) en DME (10 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el disolvente, el residuo se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con éter una vez y se neutralizó hasta pH < 7 con AcOH. La fase acuosa se separó y se extrajo con EA dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para  
25 producir el compuesto del título (0,875 g, 4,75 mmol, 74,2% de rendimiento). LCMS: tr = 2,23 min, [M+H<sup>+</sup>] = 185

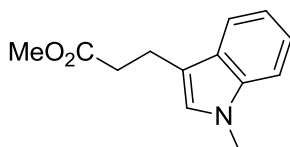
**D187: (Z)-2-(Hidroximetilen)butanoato de metilo**

30 A una suspensión de NaH (7,99 g, 200 mmol) en DME (100 ml) se añadió una mezcla de butirato de metilo (5,1 g, 49,9 mmol) y formiato de metilo (17,99 g, 300 mmol) en DME (100 ml) gota a gota a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente y a continuación se filtró a través de un taco de celite. Al filtrado se añadió éter (200 ml) y se dejó reposar la suspensión 4 h. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para producir el compuesto del título (3 g, 23,05 mmol). LCMS: tr = 1,108 min, [M+H<sup>+</sup>] = 130

**D188: Éster metílico del ácido 1-indol-3-propiónico**

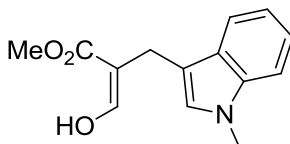
Una mezcla de ácido indol-3-propiónico (6,0 g, 31,7 mmol), carbonato de potasio (1,5 g, 10,85 mmol) y carbonato de dimetilo (8,0 ml, 95 mmol) en DMF (60 ml) se calentó a 130°C durante 5 h. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con ter-butil metil éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (5,77 g, 25,6 mmol, 81% de rendimiento). LCMS: tr = 2,80 min, [M+H<sup>+</sup>] = 204

**D189: Éster metílico del ácido 1-metilindol-3-propiónico**



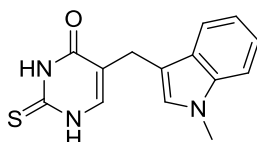
A la solución del éster metílico del ácido 1-indol-3-propiónico (500 mg, 2,460 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se añadió NaH (200 mg, 5,00 mmol) a 0°C. Después de 15 min, se añadió yodometano (0,30 ml, 4,80 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de inactivar con agua (50 ml), la mezcla se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (480 mg, 1,988 mmol, 81% de rendimiento). LCMS: tr = 3,29 min, [M+H<sup>+</sup>] = 218

**D190: (2Z)-3-hidroxi-2-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-2-propenoato de metilo**



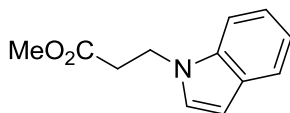
A la solución del éster metílico del ácido 1-metilindol-3-propiónico (700 mg, 3,22 mmol) y formiato de metilo (0,397 ml, 6,44 mmol) en THF (20ml) se añadió ter-butóxido de potasio (723 mg, 6,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración al vacío a continuación produjo el compuesto del título. LCMS: tr = 2,81 min, [M+H<sup>+</sup>] = 246

**D191: 5-[(1-Metil-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxi-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona**



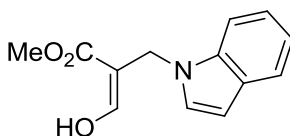
A la solución de (2Z)-3-hidroxi-2-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-2-propenoato de metilo (0,790 g, 3,22 mmol) en metanol (10 ml) se añadió tiourea (0,25 g, 3,28 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 6 h. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (200 mg, 0,590 mmol, 18,31% de rendimiento). LCMS: tr = 2,36 min, [M+H<sup>+</sup>] = 272

**D192: 3-(1H-Indol-1-il)propanoato de metilo**



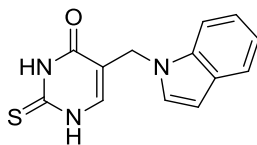
A la solución de indol (1,20 g, 10,24 mmol) y acrilato de metilo (1,384 ml, 15,37 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió DBU (0,772 ml, 5,12 mmol). La mezcla se calentó a 50°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (1,0 g, 4,43 mmol, 90% de pureza, 43,2% de rendimiento). LCMS: tr = 3,04 min, [M+H<sup>+</sup>] = 204

**D193: (2Z)-3-Hidroxi-2-(1H-indol-1-ilmetil)-2-propenoato de metilo**



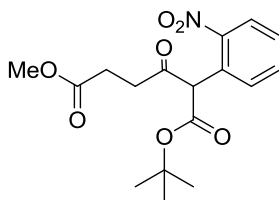
A la suspensión de ter-butóxido de potasio (1,0 g, 8,91 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió gota a gota solución de formiato de metilo (1,0 ml, 16,22 mmol) y 3-(1H-indol-1-il)propanoato de metilo (1,0 g, 4,92 mmol) en THF anhidro durante 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración al vacío a continuación produjo el compuesto del título en bruto (1,3g). LCMS: tr = 2,59 min, [M+H<sup>+</sup>] = 232

5 **D194: 5-(1H-Indol-1-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona**



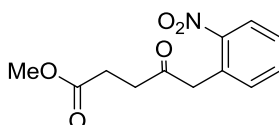
10 A una solución de (2Z)-3-hidroxi-2-(1H-indol-1-ilmetil)-2-propenoato de metilo (1,138 g, 4,92 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió tiourea (1,0 g, 13,14 mmol) en una porción. La mezcla se calentó a 50°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (0,93 g, 3,47 mmol, 70,5% de rendimiento). LCMS: tr = 2,28 min, [M+H<sup>+</sup>] = 258

**D195: 2-(2-Nitrofenil)-3-oxohexanodioato de 1-(1,1-dimetiletilo) 6-metilo**



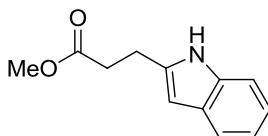
15 A la suspensión de NaH (2,3 g, 57,5 mmol) en DMF (50 ml) se añadió 2-fluoro-1-nitrobenceno (4,04 g, 28,7 mmol) y 3-oxohexanodioato de 1-(1,1-dimetiletilo) 6-metilo (6,6 g, 28,7 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 12 h. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (6,0 g, 45,3% de rendimiento). LCMS: tr = 4,15 min, [M+H<sup>+</sup>] = 350

**D196: 5-(2-Nitrofenil)-4-oxopentanoato de metilo**

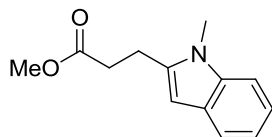


20 A una solución de 2-(2-nitrofenil)-3-oxohexanodioato de 1-(1,1-dimetiletilo) 6-metilo (6,0 g, 17,08 mmol) en DCM (60 ml) se añadieron ácido trifluoroacético (22 ml, 286 mmol) y trietilsilano (8 ml, 50,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La concentración al vacío a continuación produjo el compuesto del título (8,7 g, 17,08 mmol, 99% de rendimiento). LCMS: tr = 2,55 min, [M+H<sup>+</sup>] = 252.

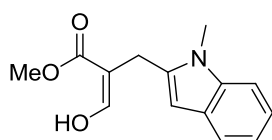
25 **D197: 3-(1H-Indol-2-il)propanoato de metilo**



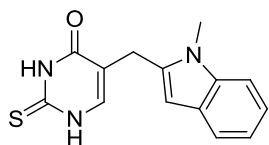
30 La mezcla de 5-(2-nitrofenil)-4-oxopentanoato de metilo (4,29 g, 17,08 mmol) y hierro en polvo (6,0 g, 107 mmol) en AcOH (75 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con solución de NaOH, salmuera, sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (3,1 g, 14,49 mmol, 85% de rendimiento). LCMS: tr = 2,86 min, [M+H<sup>+</sup>] = 204.

**D198: 3-(1-Metil-1H-indol-2-il)propanoato de metilo**

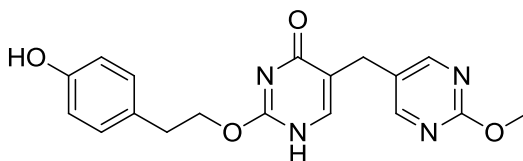
5 A una solución de 3-(1H-indol-2-il)propanoato de metilo (800 mg, 3,94 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se añadió NaH (300 mg, 7,50 mmol) a 0°C. Después de 15 min, se añadió MeI (0,40 ml, 6,40 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación con el uso de cromatografía flash a continuación produjo el compuesto del título (332mg, 1,299mmol, 85% de pureza, 33% de rendimiento). LCMS: tr = 3,17 min, [M+H<sup>+</sup>] = 218.

**D199: 3-Hidroxi-2-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-propenoato de metilo**

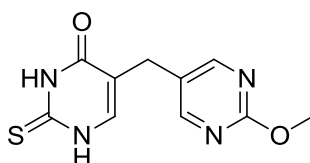
10 A una suspensión de ter-butóxido de potasio (300 mg, 2,67 mmol) en THF anhidro (5ml) se añadieron gota a gota una solución de 3-(1-metil-1H-indol-2-il)propanoato de metilo (322 mg, 1,482 mmol) y formiato de metilo (0,30 ml, 4,87 mmol) en THF anhidro (5ml) durante 15 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración al vacío a continuación produjo el compuesto del título (400 mg, 0,522 mmol, 35,2% de rendimiento).  
15 LCMS: tr = 2,82 min, [M+H<sup>+</sup>] = 246

**D200: 5-[(1-Metil-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona**

20 A una solución de 3-hidroxi-2-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-propenoato de metilo (0,363 g, 1,482 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió tiourea (0,30 g, 3,94 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 6 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (240 mg, 0,840 mmol, 56,7% de rendimiento). LCMS: tr = 2,40 min, [M+H<sup>+</sup>] = 272

**D201: 2-(4-Hidroxifenetoxi)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona.**

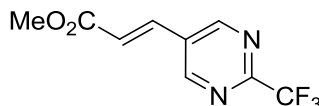
25 A una solución de 4-hidroxifenetil carbamidato, sal del ácido trifluoroacético (255 mg, 0,867 mmol), (Z)-3-hidroxi-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)acrilato de metilo (214 mg, 0,953 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (264 mg, 1,907 mmol). La mezcla se calentó con un horno de microondas a 100°C durante 1,5 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (233 mg, 0,658 mmol, 76% de rendimiento).

**D202: 5-((2-Metoxipirimidin-5-il)metil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona**

30 Una mezcla de (Z)-3-hidroxi-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)acrilato de metilo (10 g, 42,0 mmol) y tiourea (6,39 g, 84 mmol) en isopropanol (200 ml) se calentó a 83°C hasta la mañana siguiente. Luego de eliminar el disolvente, el

residuo se disolvió en agua, se lavó con éter dietílico dos veces y se acidificó con AcOH hasta pH=4,5. El sólido resultante se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (4,4 g, 16,70 mmol, 39,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,31 min, [M+H<sup>+</sup>] = 251

**D203: (2E)-3-[2-(Trifluorometil)-5-pirimidinil]-2-propenoato de metilo**

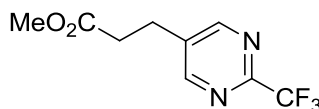


5

Una mezcla de 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina (900 mg, 3,97 mmol), 2-propenoato de metilo (0,533 ml, 5,95 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (44,5 mg, 0,198 mmol), tri-*o*-tolilfosfina (241 mg, 0,793 mmol) y TEA (1,105 ml, 7,93 mmol) en DMF (6 ml) bajo argón se calentó a 130°C durante 1 h. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (40 ml) a la mezcla de reacción y a continuación se extrajo con EA (3x50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (900 mg, 3,88 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 2,67 min, [M+H<sup>+</sup>] = 233

10

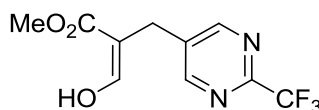
**D204: 3-[2-(Trifluorometil)-5-pirimidinil]propanoato de metilo**



Una mezcla de (2E)-3-[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]-2-propenoato de metilo (870 mg, 3,75 mmol) y Pd/C (39,9 mg, 0,375 mmol) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo hidrógeno. Luego de enfriar, la mezcla se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (577 mg, 2,47 mmol, 65,8% de rendimiento). LCMS: tr = 2,47 min, [M+H<sup>+</sup>] = 235

15

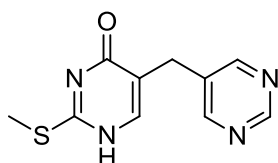
**D205: (2Z)-3-Hidroxi-2-[[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]metil]-2-propenoato de metilo**



A una solución de NaH (360 mg, 9,00 mmol) en DME (20 ml) se añadió una solución de formiato de metilo (0,254 ml, 4,10 mmol) y 3-[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (800 mg, 3,42 mmol) en DME (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente y se inactivó con MeOH. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (730 mg, 2,78 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 2,03 min, [M+H<sup>+</sup>] = 263.

20

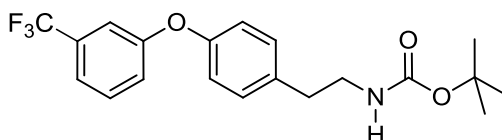
**D206: 2-Metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**



En una solución agitada de etóxido de sodio (157,7 mg, 2,32 mmol, 2 eq) en EtOH (5,2 ml) se añadió 5-pirimidin-5-ilmetil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (270 mg, 1,22 mmol, 1 eq) a rt. Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con yoduro de metilo (190,7 µl, 3,05 mmol, 2,5 eq) y se agitó a rt hasta la mañana siguiente. Se evaporó el disolvente y se añadió agua (1 ml). el pH se ajustó hasta ~4 con HCl 1N y se formó el precipitado para dar 2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (196 mg, rendimiento = 62,4%, pureza = 91%). [M+H]<sup>+</sup>=235,28. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,45 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 9,00 (s, 1H)

30

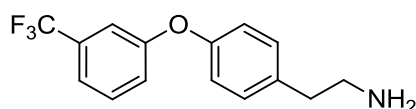
**D207: Éster ter-butílico del ácido {2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico**



35

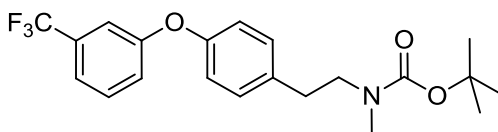
Se añadieron tamices moleculares 4 Å a una solución agitada de ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (2,4 g, 12,643 mmol, 2 eq) y éster ter-butílico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (1,5 g, 6,321 mmol, 1 eq) en DCM anhidro (68,7 ml) a temperatura ambiente en un matraz oscuro tratado con aire seco. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min con un tubo de secado adjunto. Se añadieron acetato de cobre (II) (1,16 g, 6,385 mmol, 1,01 eq), TEA (4,4 ml, 31,609 mmol, 5 eq) y piridina (2,55 ml, 31,609 mmol, 5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de Et<sub>2</sub>O, se filtró a través de celite y se lavó con HCl 0,5 M. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por medio de Biotage SP-1 Snap Si 50 g; 40 mil/min; en el gradiente de EtOAc en Cy: 3% para 1,5 CV, 3 – 25% para 12 CV; 25 – 40% para 8 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto requerido éster ter-butílico del ácido {2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (710 mg, rendimiento = 22,4%, pureza = 76%). [M+H]<sup>+</sup>=382,40 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,43 (s, 9H), 2,77 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,37 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 4,58 (br. s., 1H), 6,92 - 6,97 (m, 1H), 7,06 - 7,22 (m, 5H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,34 - 7,45 (m, 1H)

**D208: 2-[4-(3-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina**



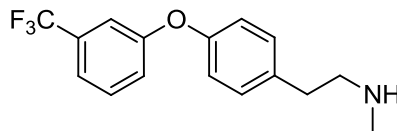
Se disolvió éster ter-butílico del ácido {2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (354 mg, 0,928 mmol, 1 eq) en DCM anhidro (3 ml) bajo atmósfera de argón y se añadió TFA (355 µl, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h. En la mezcla de reacción se añadió más DCM (15 ml) y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 15 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar el producto 2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (206 mg, rendimiento = 64,7%, pureza = 65%). [M+H]<sup>+</sup>=282,28 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,76-2,80 (m, 2H), 2,93-3,04 (m, 2H), 6,92 - 6,98 (m, 2H), 7,02 - 7,35 (m, 5H), 7,37 - 7,45 (m, 1H)

**D209: Éster ter-butílico del ácido metil-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico**



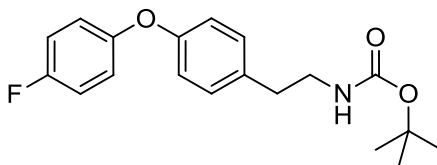
Se disolvió éster ter-butílico del ácido {2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (333 mg, 0,873 mmol, 1 eq) en THF anhidro (4,5 ml) y se añadió NaH 60% (101 mg, 2,53 mmol, 2,9 eq). Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con yoduro de metilo (545 µl, 8,73 mmol, 10 eq) y se agitó hasta la mañana siguiente. Posteriormente el exceso de NaH se inactivó por incorporación lenta de agua, se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar el producto éster ter-butílico del ácido metil-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (306 mg, rendimiento = 78%, pureza = 88%). [M+H]<sup>+</sup>=396,43 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,43 (s, 9H), 2,74 - 2,93 (m, 5H), 3,44 (t, J = 8,53 Hz, 2H), 6,92 - 6,99 (m, 2H), 7,09 - 7,24 (m, 4H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 1H)

**D210: Metil-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-amina**

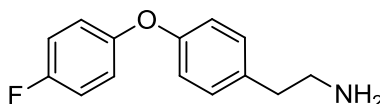


Se disolvió éster ter-butílico del ácido metil-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (300 mg, 0,759 mmol, 1 eq) en DCM anhidro (3 ml) bajo atmósfera de argón y se añadió TFA (290,6 µl, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente. En la mezcla de reacción se añadió más DCM (15 ml) y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 15 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar el producto metil-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-amina (211,5 mg, rendimiento = 82,1%, pureza = 87%). [M+H]<sup>+</sup>=296,31 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,44 (s, 3H), 2,74 - 2,89 (m, 4H), 6,90 - 6,98 (m, 2H), 7,09 - 7,22 (m, 4H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 1H)

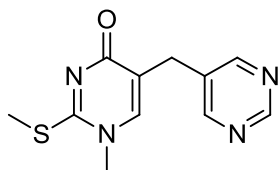


**D211: Éster ter-butilico del ácido {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico**

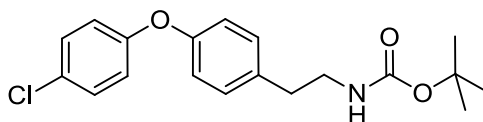
La reacción completa se realizó bajo corriente de aire seco usando la técnica de tabique con jeringa. Se agregaron tamices moleculares 4 Å a una solución agitada de ácido para-4-fluorobencenborónico (0,025 mmol, 1 eq) y éster ter-butilico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (0,051 mol, 2 eq) en DCM anhidro (275 ml) a temperatura ambiente en un matraz secado con llama tratado con aire seco. La reacción se agitó durante 15 min. Después de eso, se añadieron acetato de cobre (II) (0,033 mol, 1,3 eq), trietilamina (0,126 mol, 5 eq) y piridina (0,126 mol, 5 eq) en sucesión y la reacción se agitó durante 50 horas. La mezcla de reacción se lavó en forma secuencial con HCl 0,5 M (4x250 ml), agua (3x150 ml) y salmuera (1x150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 100; 40 ml/min en el gradiente de EtOAc en Ciclohexano: 0-30% en 25 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado éster ter-butilico del ácido {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (0,014 mol, rendimiento = 54%, pureza = 89%). [M+H]<sup>+</sup>=276,26 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,42 (s, 9 H), 2,69 - 2,80 (m, 2 H), 3,27 - 3,40 (m, 2 H), 4,37 - 4,64 (m, 1 H), 6,84 - 7,04 (m, 5 H), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H)

**D212: 2-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]etilamina**

La reacción completa se realizó bajo atmósfera de argón usando la técnica de tabique con jeringa. Se disolvió éster ter-butilico del ácido ({2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (3,018 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml) y se agitó a 0°C durante 5 min. Se añadió TFA (15,088 mmol, 5eq) y se continuó con la agitación hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y siguió la extracción con DCM (3x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]etilamina (3,027 mmol, rendimiento = 94%, pureza = 94%). [M+H]<sup>+</sup>=265,25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,86 (s, 2 H), 3,09 (s, 2 H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 5 H), 7,24 (s, 2 H), 7,37 (s, 1 H)

**D213: 1-Metil-2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**

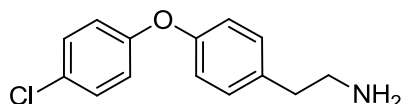
Se disolvió 2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (50 mg, 0,213 mmol, 1 eq) en THF anhidro (0,7 ml) y se añadió NaH 60% (24,7 mg, 0,618 mmol, 2,9 eq). Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con yoduro de metilo (133 µl, 2,13 mmol, 10 eq) y se agitó hasta la mañana siguiente. Posteriormente el exceso de NaH se inactivó por incorporación lenta de agua, se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por medio de Biotage SP-1 Snap Si 10 g; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 1% para 1 CV a continuación a partir de 1-5% para 20 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 1-metil-2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (25,5 mg, rendimiento = 47,4%, pureza = 98%). [M+H]<sup>+</sup>=249,31 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm 2,49 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 9,03 (s, 1H)

**D214: Éster ter-butilico del ácido {2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico**

Se disolvieron ácido 4-clorobencenborónico (2,05 eq, 2,05 g), N-boc tiramina (1 eq, 6,55 mmol, 1,60 g), acetato de cobre (II) (1,01 eq, 1,20 g) y piridina (5 eq, 2,64 ml) en 70 ml de DCM anhidro. En la solución se agregaron tamices

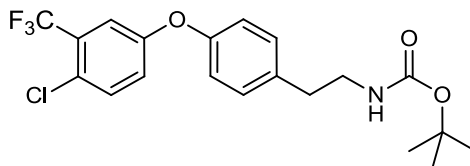
moleculares 4 Å (3 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación sobre un taco de Celite, se diluyó con 150 ml de éter dietílico y posteriormente se lavó con 150 ml de solución acuosa de HCl 0,5 N, 150 ml de agua y 150 ml de salmuera. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en dispositivo de purificación Biotage SP1 usando 50 g de columna SNAP de sílice de fase normal y sistema disolvente ciclohexano/EtOAc (gradiente 5-30% de EtOAc en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones agrupadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo el éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,7 g, rendimiento = 68,14%, pureza = 94%). MS: [M-H]<sup>-</sup>=346,13 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,42 (s, 9H), 2,75 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 6,87-6,95 (m, 4H), 7,14 (d, J=8,45 Hz, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H)

10 **D215: 2-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-etilamina**



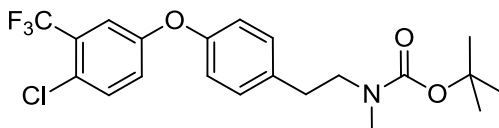
15 El éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (600 mg, 1,72 mmol, 1 eq) y TFA (658 µl) se disolvieron en 50 ml de DCM anhidro bajo atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. El disolvente se evaporó, el producto en bruto resultante se disolvió en 10 ml de MeOH y se purificó usando columna SCX de 20 g. La base libre se extrajo de la columna usando solución 1 N de NH<sub>3</sub>/etanol. El disolvente se evaporó y se obtuvo 2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etilamina (404 mg, rendimiento = 90,8%, pureza = 96%) en forma de aceite amarillento. MS: [M+H]<sup>+</sup>=248,21 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,22 (s, 2H), 2,71 (t, J=6,62 Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,62 Hz, 2H), 6,85-6,96 (m, 4H), 7,16 (d, J=7,60 Hz, 2H), 7,25 (d, J=7,60 Hz, 2H)

20 **D216: Éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico**



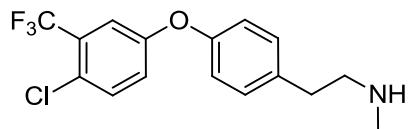
25 La reacción completa se realizó bajo aire seco usando la técnica de tabique con jeringa. Se añadieron tamices moleculares 4 Å a una solución agitada de ácido 4-cloro-3-(trifluorometil)fenilborónico (5,00 g, 0,022 mmol) y éster ter-butílico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (2,64 g, 0,051 mol, 2 eq) en DCM anhidro (120 ml) a temperatura ambiente en un matraz secado con llama tratado con aire seco. La reacción se agitó durante 15 min. Después de eso, se añadieron en sucesión acetato de cobre (II) (5,33g, 0,010 mol, 1,3 eq), trietilamina (7,34 ml, 0,052 mol, 5 eq) y piridina (4,25 ml, 0,052 mol, 5 eq) y la reacción se agitó durante 50 horas. La mezcla de reacción se lavó en forma secuencial con HCl 0,5 M (4x250 ml), agua (3x150 ml) y salmuera (1x150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 100; 40 ml/min en el gradiente de EtOAc en Ciclohexano: 0-30% en 25 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (2,21 g, rendimiento = 24%, pureza = 82%). [M+H]<sup>+</sup>=416,84 [M+H-56]<sup>+</sup>=360,27 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,50 (s, 9H), 2,85 (t, J=6,97 Hz, 2H), 3,38-3,48 (m, 2H), 4,63 (br. S., 1H), 7,01 (d, J=8,57 Hz, 2H), 7,11 (dd, J=8,77, J=2,79 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,57 Hz, 2H), 7,36 (d, J=2,79 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,77 Hz, 1H)

35 **D217: Éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-metil-carbámico**

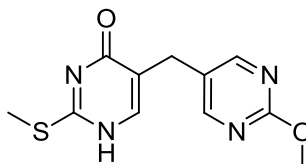


40 El éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,1 g, 2,64 mmol, 1 eq) se disolvió en THF anhidro (18 ml) y se añadió NaH 60% (316 mg, 7,92 mmol, 3 eq). Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con yoduro de metilo (1,65 ml, 2,64 mmol, 10 eq) y se agitó durante 3,5 h. El exceso de NaH se inactivó por incorporación lenta de agua, se diluyó con salmuera (40 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el producto sin purificación adicional éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-metil-carbámico (1,08 g, rendimiento = 56,1%, pureza = 59%). [M+H]<sup>+</sup>=430,87 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,38-1,48 (s, 9H), 2,74-2,90 (m, 4H), 3,38-3,50 (m, 2H), 6,93-7,08 (m, 3H), 7,15-7,31 (m, 3H), 7,41 (t, J=8,43 Hz, 1H)

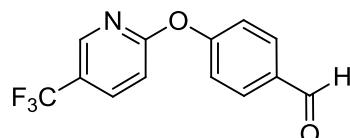
45

**D218: {2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-metil-amina**

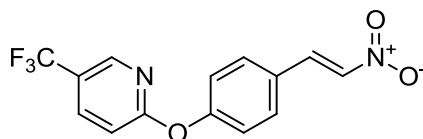
5 El éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,08 g, 2,51 mmol, 1 eq) se disolvió en DCM anhidro (10 ml) bajo atmósfera de argón y se añadió TFA (961  $\mu$ l, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente. En la mezcla de reacción se añadió más DCM (15 ml) y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 x 15 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por medio de Biotage SP-1 Snap Si 25 g; 25 ml/min; Longitud de onda UV (Recolección: 254 nm; Monitor: 290 nm) en el gradiente de MeOH en DCM: 2% para 1,5 CV, 2 – 10% para 20 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se obtuvo el producto 2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (501 mg, rendimiento = 58,1%, pureza 96%). [M+H]<sup>+</sup>=330,75 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm 2,47 (s, 3H), 2,78-2,92 (m, 4H), 6,91-7,10 (m, 3H), 7,19-7,33 (m, 3H), 7,41 (d, J=8,99 Hz, 1H)

**D219: 5-(2-Metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona**

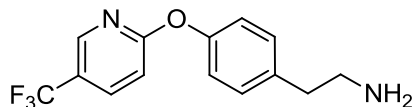
15 En una solución agitada de etóxido de sodio (1,358 mmol, 2eq) en EtOH (3 ml) se añadió 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (0,679 mmol, 1 eq) a rt. Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con yoduro de metilo (1,358 mmol, 2 eq) y se agitó a rt hasta la mañana siguiente. Se evaporó el disolvente y un producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 10; 15 ml/min en el gradiente de EtOAc en Ciclohexano: 0-10% en 30 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,568 mmol, rendimiento = 83%, pureza = 46%). [M+H]<sup>+</sup>=265,25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm 2,39 (s, 1 H), 3,82 - 3,87 (m, 3 H), 7,75 (s, 1 H), 8,47 (s, 2 H)

**D220: 4-(5-Trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzaldehído**

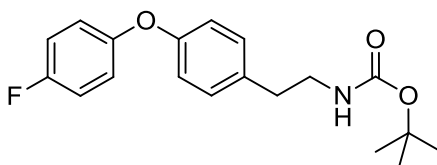
25 Se suspendieron 4-hidroxibenzaldehído (4,094 mmol, 1 eq), 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (4,094 mmol, 1eq) y carbonato de potasio (6,142 mmol, 1,5 eq) en N,N-dimetilformamida (15 ml). La mezcla de reacción se irradió con el equipo de microondas Biotage Initiator a 130°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y le siguió la extracción con agua (3x15ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron dando 4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzaldehído (3,443 mmol, rendimiento = 84%, pureza = 94%). [M+H]<sup>+</sup>=268,25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,26 - 8,33 (m, 1 H), 8,57 - 8,62 (m, 1 H)

**D221: 2-[4-(2-Nitro-vinil)-fenoxi]-5-trifluorometil-piridina**

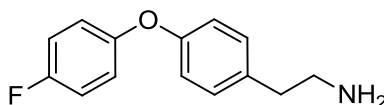
35 La reacción completa se realizó bajo argón usando la técnica de tabique con jeringa. Se disolvieron 4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzaldehído (2,170 mmol, 1 eq) y acetato de amonio (1,736 mmol, 0,8 eq) en nitrometano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 95°C hasta la mañana siguiente. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron dando 2-[4-(2-nitro-vinil)-fenoxi]-5-trifluorometil-piridina (1,225 mmol, rendimiento = 56%, pureza = 95%). [M+H]<sup>+</sup>=311,23 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm 7,27 - 7,36 (m, 3 H), 7,91 - 7,98 (m, 2 H), 8,24 - 8,30 (m, 1 H), 8,55 - 8,62 (m, 1 H)

**D222: 2-[4-[5-Trifluorometil-piridin-2iloxi]fenil]-etilamina**

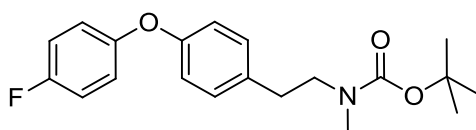
La reacción completa se realizó bajo atmósfera de argón usando la técnica de tabique con jeringa. A una suspensión agitada de LiAlH<sub>4</sub> (3,062 mmol, 2,5 eq) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió 2-[4-(2-nitro-vinil)-fenoxi]-5-trifluorometil-piridina (1,225 mmol, 1 eq) disuelta en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2h. La mezcla de reacción se inactivó con 0,5 ml de agua. Se añadieron Celite y NaOH (3 ml, 5 N) y la mezcla se filtró a través de Celite, enjuagando bien la torta del filtro con éter y DCM. Se evaporaron los disolventes hasta sequedad. El producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 25; 25 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-5% para 3CV a continuación a partir de 5-40% para 30 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 2-[4-[5-trifluorometil-piridin-2iloxi]fenil]-etilamina como un aceite amarillo (0,443 mmol, rendimiento = 36%, pureza = 91%). [M+H]<sup>+</sup>=283,30 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm 2,68 (d, 2 H), 2,79 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 7,06 - 7,13 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 8,17 - 8,20 (m, 1 H), 8,20 - 8,23 (m, 1 H), 8,51 - 8,57 (m, 2 H)

**D223: Éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico**

La reacción completa se realizó bajo atmósfera de argón usando la técnica de tabique con jeringa. Se añadieron tamicos moleculares 4 Å a una solución agitada de ácido para-4-fluorobencenborónico (0,025 mmol, 1 eq) y éster ter-butílico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (0,051 mol, 2 eq) en DCM anhidro (275 ml) a temperatura ambiente en un matraz secado con llama tratado con aire seco. La reacción se agitó durante 15 min. Después de eso, se añadieron en sucesión acetato de cobre (II) (0,033 mol, 1,3 eq), trietilamina (0,126 mol, 5 eq) y piridina (0,126 mol, 5 eq) y la reacción se agitó durante 50 horas. La mezcla de reacción se lavó en forma secuencial con HCl 0,5 M (4x250 ml), agua (3x150 ml) y salmuera (1x150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 100; 40 ml/min en el gradiente de EtOAc en Ciclohexano: 0-30% en 25 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (0,014 mol, rendimiento = 54%, pureza = 89%). [M+H]<sup>+</sup>=276,26 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,42 (s, 9 H), 2,69 - 2,80 (m, 2 H), 3,27 - 3,40 (m, 2 H), 4,37 - 4,64 (m, 1 H), 6,84 - 7,04 (m, 5 H), 7,09 - 7,15 (m, 2 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H)

**D224: 2-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]etilamina**

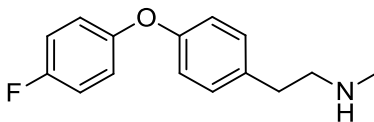
La reacción completa se realizó bajo atmósfera de argón usando la técnica de tabique con jeringa. Se disolvió el éster ter-butílico del ácido ({2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (3,018 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml) y se agitó a 0°C durante 5 min. Se añadió TFA (15,088 mmol, 5 eq) y se continuó con la agitación hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y le siguió la extracción con DCM (3x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]etilamina (3,027 mmol, rendimiento = 94%, pureza = 94%). [M+H]<sup>+</sup>=265,25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,86 (s, 2 H), 3,09 (s, 2 H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 5 H), 7,24 (s, 2 H), 7,37 (s, 1 H)

**D225: Éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico**

El éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (3,018 mmol, 1 eq) se disolvió en THF anhidro (30 ml) y se añadió NaH (3,621 mmol, 1,2 eq). Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con yoduro de metilo (30,176 mmol, 10 eq) y se agitó hasta la mañana siguiente. Posteriormente, el exceso de NaH se

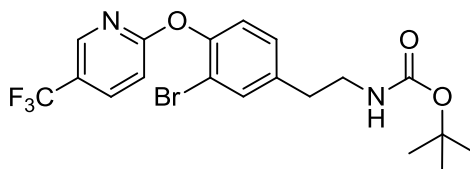
inactivó por incorporación lenta de agua, se diluyó con salmuera (30 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el producto sin purificación adicional éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,592 mmol, rendimiento = 53%, pureza = 97%). [M+H]<sup>+</sup>=272,28 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,55 (s, 9 H), 7,24 (m, 5 H), 3,39 (br. s., 2 H), 6,83 - 7,03 (m, 5 H), 7,06 - 7,17 (m, 2 H), 7,24 (s, 2 H)

**D226: {2-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]etil}-metil-amina**



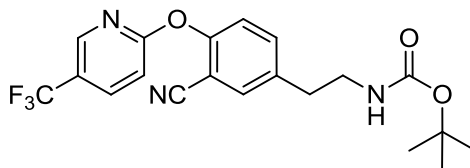
La reacción completa se realizó bajo atmósfera de argón usando la técnica de tabique con jeringa. Se disolvió el éster ter-butílico del ácido {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil}-metil-carbámico (1,578 mmol, 1 eq) en diclorometano (6 ml) y se agitó a 0°C durante 5 min. Se añadió TFA (15,778 mmol, 10 eq) y se continuó con la agitación durante 50 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y le siguió la extracción con DCM (3x20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron. El producto en bruto se colocó en una columna de SCX previamente acondicionada (5g). La columna se lavó con MeOH (2x10ml) y a continuación con NH<sub>3</sub> 2M/MeOH para recuperar el producto {2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]etil}-metil-amina (1,468 mmol, rendimiento = 93%, pureza = 94%). [M+H]<sup>+</sup>=246,22 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,43 (s, 3 H), 2,72 - 2,86 (m, 4 H), 6,84 - 7,03 (m, 5 H), 7,10 - 7,17 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H)

**D227: Éster ter-butílico del ácido 2-[3-bromo-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico**



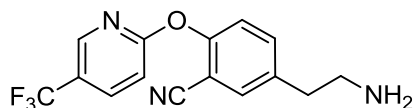
Se suspendieron éster ter-butílico del ácido [2-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (2,212 mmol, 1 eq), 2-bromo-5-(trifluorometil)-piridina (2,212 mmol, 1eq) y carbonato de potasio (5,531 mmol, 1,5 eq) en dimetilsulfóxido (25 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y le siguió la extracción con EtOAc (7x15ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron dando el éster ter-butílico del ácido {2-[3-bromo-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,734 mmol, rendimiento = 78%, pureza = 93%). [M+H]<sup>+</sup>=461,29 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,43 (s, 9 H), 2,74 - 2,84 (m, 2 H), 3,29 - 3,45 (m, 2 H), 4,51 - 4,65 (m, 1 H), 7,02 - 7,15 (m, 2 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 1 H), 7,86 - 7,95 (m, 1 H), 8,35 - 8,41 (m, 1 H)

**D228: éster ter-butílico del ácido {2-[3-ciano-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico**



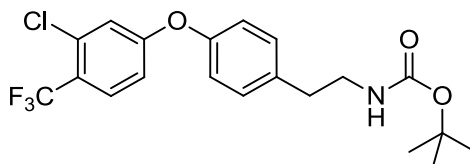
Se disolvieron éster ter-butílico del ácido {2-[3-bromo-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,734 mmol, 1 eq), cianuro de zinc (1,734 mmol, 1 eq), bis(tri-butilfosfina)paladio(0) (1,561 mmol, 0,9 eq) y zinc (0,173 mmol, 0,1 eq) en N,N-dimetilformamida (48 ml) y se calentó en un microondas Biotage Initiator a 120°C durante 3 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (7x15 ml). El producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 25; 25 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-30% para 30 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado éster ter-butílico del ácido {2-[3-ciano-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (0,442 mmol, rendimiento = 25%, pureza = 91%). [M+H]<sup>+</sup>=408,35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,38 (s, 9 H), 2,84 (s, 2 H), 3,31 - 3,46 (m, 2 H), 4,53 - 4,70 (m, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 7,43 - 7,54 (m, 2 H), 7,91 - 8,00 (m, 1 H), 8,34 - 8,41 (m, 1 H)

**D229: 5-(2-amino-etil)-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)benzonitrilo**



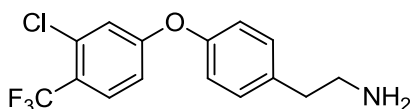
La reacción completa se realizó bajo atmósfera de argón usando la técnica de tabique con jeringa. Se disolvió éster ter-butílico del ácido {2-[3-ciano-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (0,425mmol, 1 eq) en diclorometano (1,5 ml) y se agitó a 0°C durante 5 min. TFA (2,213 mmol, 5 eq) se añadió y se continuó con la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y le siguió la extracción con DCM (3x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 5-(2-amino-etil)-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)benzonitrilo (0,391 mmol, rendimiento = 92%, pureza = 80%). [M+H]<sup>+</sup>=308,29 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,79 (br. s., 2 H), 2,94 - 3,07 (m, 2 H), 7,21 (br. s., 2 H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,54 (br. s., 1 H), 7,90 - 8,05 (m, 1 H), 8,38 (br. s., 1 H)

**D230: éster ter-butílico del ácido {2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico**



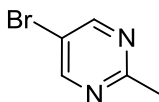
La reacción completa se realizó bajo aire seco usando la técnica de tabique con jeringa. Se añadieron tamices moleculares 4 Å a una solución agitada de ácido 3-cloro-4-(trifluorometil)fenilborónico (0,021 mol, 2eq) y éster ter-butílico del ácido [2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-carbámico (0,011 mol, 1 eq) en DCM anhidro (105 ml) a temperatura ambiente en un matraz secado con llama tratado con aire seco. La reacción se agitó durante 15 min. Después de eso, se añadieron en sucesión acetato de cobre (II) (0,011mol, 1,01 eq), trietilamina (0,053 mol, 5 eq) y piridina (0,053 mol, 5 eq) y la reacción se agitó durante 50 horas. La mezcla de reacción se lavó en forma secuencial con HCl 0,5 M (4x250 ml), agua (3x150 ml) y salmuera (1x150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 100; 40 ml/min en el gradiente de EtOAc en ciclohexano: 0-30% en 25 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado éster ter-butílico del ácido {2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (3,703 mmol, rendimiento = 34%, pureza = 89%). [M+H]<sup>+</sup>= 360,22 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 1,42 (s, 9 H), 2,75 - 2,84 (m, 2 H), 3,31 - 3,43 (m, 2 H), 4,55 (br. s., 1 H), 6,84 - 6,90 (m, 1 H), 6,94 - 7,01 (m, 2 H), 7,02 - 7,06 (m, 1 H), 7,18 - 7,23 (m, 3 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H)

**D231: 2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina**

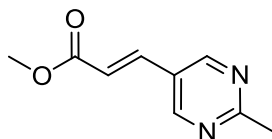


La reacción completa se realizó bajo atmósfera de argón usando la técnica de tabique con jeringa. Se disolvió éster ter-butílico del ácido {2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-carbámico (3,703 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 ml) y se agitó a 0°C durante 5 min. TFA (18,517 mmol, 5 eq) se añadió y se continuó agitando hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y le siguió la extracción con DCM (3x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (2,661 mmol, rendimiento = 72%, pureza = 99%). [M+H]<sup>+</sup>=316,21 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,68 - 2,82 (m, 2 H), 2,91 - 3,05 (m, 2 H), 6,81 - 6,91 (m, 1 H), 6,93 - 7,07 (m, 4 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 7,52 - 7,63 (m, 1 H)

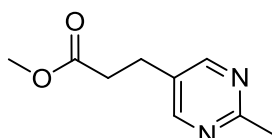
**D232: 5-Bromo-2-metil-pirimidina**



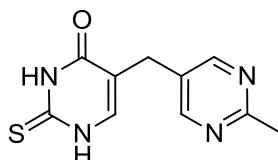
Se calentaron 8 cargas que contenían 1 g de 5-bromo-2-yodo-pirimidina (8 g, 28,08 mmol, 284,88 g mol<sup>-1</sup>, 1 eq) disueltas en 10 ml de 1,4-dioxano anhidro con 41 mg Pd(0)tetrakis (0,01 eq, 325 mg) y 2,64 ml de trimetilaluminio, solución 2N en heptanos (1,5 eq, 21,06 ml), bajo atmósfera de argón en viales de 10-20 ml para síntesis en microondas en un reactor de microondas a 115°C durante 1 hora. Las cargas se vertieron a continuación en 400 ml de agua. En la mezcla se añadió 50 ml de solución acuosa 2 N de NaOH. Las sustancias orgánicas se extrajeron con EtOAc (3 veces, se usaron 600 ml de EtOAc en total). Las fases combinadas de EtOAc se secaron y el disolvente se evaporó. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna SNAP de sílice de fase normal de 100 g y sistema de disolventes ciclohexano/EtOAc (gradiente 3-15% de EtOAc en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo 5-bromo-2-metil-pirimidina (2,6 g, rendimiento = 53,5%, pureza = 95%). MS: [M+H]<sup>+</sup>=173,01 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,67 (s, 3H), 8,66 (s, 2H)

**D233: éster metílico del ácido 3-(2-Metil-pirimidin-5-il)-acrílico**

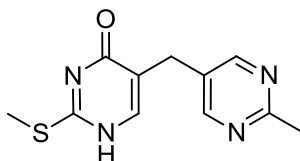
Una mezcla sellada de 5-bromo-2-metil-pirimidina (2,6 g, 15,03 mmol, 1 eq), acrilato de metilo (1,40 eq, 1,89 ml), acetato de paladio(II) (0,013 eq, 44 mg), trifenilfosfina (0,024 eq, 95 mg) y trietilamina (1,21 eq, 2,54 ml) se calentó a 150°C (temperatura en el monitor del dispositivo de calentamiento) durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 200 ml de agua. Las sustancias orgánicas se extrajeron con EtOAc (dos veces, se usaron en total 200 ml). Las fases de EtOAc combinadas se filtraron sobre un taco de celite, se secaron y el disolvente se evaporó. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando 50 g columna SNAP de sílice de fase normal y sistema de disolventes de EtOAc/ciclohexano (gradiente 30-80% de EtOAc en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo éster metílico del ácido 3-(2-metil-pirimidin-5-il)-acrílico (450 mg, rendimiento = 16,80%, pureza = 95%). MS: [M+H]<sup>+</sup>=179,13 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,74 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,52 (d, J = 16,60 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 16,60 Hz, 1H), 8,75 (s, 2H)

**D234: éster metílico del ácido 3-(2-Metil-pirimidin-5-il)-propiónico**

Se agitaron el éster metílico del ácido 3-(2-metil-pirimidin-5-il)-acrílico (450 mg, 2,53 mmol, 1 eq) y Pd/C, 10% (0,05 eq, 135 mg) en una mezcla de DCM (4 ml)/etanol (4 ml) bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 minutos. El Pd/C se filtró sobre un taco de Celite, el disolvente se evaporó y se obtuvo éster metílico del ácido 3-(2-metil-pirimidin-5-il)-propiónico (450 mg, rendimiento = 90%, pureza = 88%). MS: [M+H]<sup>+</sup>=181,14 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,60 (t, d, J = 7,66 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,87 (t, J = 7,66 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 8,47 (s, 2H)

**D235: 5-(2-Metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona**

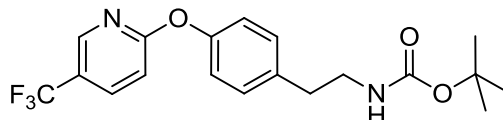
A una suspensión de NaH 60% (1,3 eq, 130 mg) en 600 µl de 1,2-dimetoxietano anhidro, bajo atmósfera de argón, se añadió cuidadosamente, por medio de jeringa, una solución de éster metílico del ácido 3-(2-Metil-pirimidin-5-il)-propiónico (450 mg, 2,5 mmol, 1 eq) y formiato de metilo (4 eq, 616 µl) en 3 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro. La suspensión resultante se agitó hasta la mañana siguiente (16 horas) a temperatura ambiente. En la mezcla de reacción se añadió a continuación 3 ml de éter dietílico anhidro. El precipitado resultante se recolectó; se lavó con 3 ml de éter dietílico y se secó. Se disolvió en 4 ml de etanol absoluto, se añadió tiourea (1,5 eq, 285 mg) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 8 horas. A continuación se evaporó el disolvente, el resto se disolvió en 3 ml de agua y el valor de pH de la solución se ajustó a 4,5-5 usando solución acuosa 3N de HCl. El precipitado resultante se recolectó, se lavó con agua y se secó para producir 5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (210 mg, rendimiento = 35,9%, pureza = 95%) en forma de polvo blanco. MS: [M+H]<sup>+</sup>=235,17 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm 2,54 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 12,38 (br.s., 2H)

**D236: 5-(2-Metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (MS109702-079K1)**

Se agitaron 5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (210 mg, 234,28 gmol<sup>-1</sup>, 0,90 mmol, 1 eq) y NaOEt (2 eq, 128 mg) en 5 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente durante 30 minutos. En la

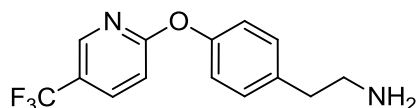
suspensión se añadió a continuación yoduro de metilo (2,5 eq, 140  $\mu$ l) y la mezcla se agitó durante 35 horas. A continuación se evaporó el disolvente. En la mezcla se añadió 3 ml de agua y el pH se ajustó hasta un intervalo 5-6 usando solución acuosa 3N de HCl. El precipitado resultante se recolectó y se secó para producir 5-(2-metilpirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (85 mg, rendimiento = 36,6%, pureza = 96%) en forma de polvo blanco. MS:  $[M+H]^+$ =249,22  $^1$ H RMN (300 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta/ppm$  2,45 (s,3H), 2,54 (s,3H), 3,57 (s, 2H), 7,87 (br.s., 1H), 8,56 (s, 2H), 12,79 (br.s.,1H).

**D237: éster ter-butílico del ácido {2-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico**



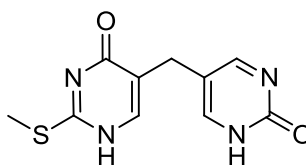
Se disolvieron 2-bromo-5-(trifluorometil) piridina (3000 mg, 13,274 mmol), éster ter-butílico del ácido [2-(4-hidroxifenil)etil]-carbámico (3150 mg, 13,274 mmol) y carbonato de potasio anhidro (2752 mg, 19,911mmol) en DMF (150 ml) y la reacción se agitó a 60°C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se lavó con EtOAc y agua (3x). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre un tubo de filtrado separador de fases generando el producto en bruto que se purificó en un sistema Biotage SP-1 usando una columna de 50 g Si SNAP. La columna que contenía muestra se eluyó con gradiente EtOAc / CyHex (0-30% de EtOAc / 30 CV). Las fracciones con el producto deseado se combinaron y se evaporó el disolvente para dar el producto buscado éster ter-butílico del ácido {2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico como un sólido blanco (2200mg, rendimiento = 42,9%, pureza 99%).  $[M+H]^+$ =383,39

**D238: 2-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etilamina**



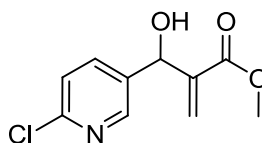
Se disolvió éster ter-butílico del ácido {2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (2200 mg, 1,135 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 ml) y se agitó a 0°C durante 5 min. Se añadió TFA (3084 ml, 40,273 mmol, 7 eq) y se continuó agitando a rt hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  (sat.) y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron para dar 2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etilamina como un sólido blanco (1,6 g, rendimiento = 99%, pureza 99%).  $[M+H]^+$ =283,26  $^1$ H RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 2,83-2,91 (m, 2H), 3,03-3,13 (m, 2H), 7,13-7,19 (d, 2H), 7,20-7,24 (d, 1H), 7,30-7,36 (d, 2H), 7,86 (bs, 2H), 8,19-8,25 (m, 1H), 8,53 (s, 1H)

**D239: 2-metilsulfanil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**



La reacción completa se realizó bajo atmósfera de argón usando la técnica de tabique con jeringa. Se añadió 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,984 mmol, 1 eq) en un recipiente seco. Se añadió tribromuro de boro (2,066 mmol, 2,1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml). Se obtuvo el precipitado resultante, 2-metilsulfanil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (0,260 mmol, rendimiento = 26%).  $^1$ H RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta/ppm$  2,45 (s, 3 H), 7,75 - 7,88 (m, 2 H), 7,97 - 8,33 (m, 3 H), 11,29 - 13,09 (m, 4 H)

**D240: éster metílico del ácido 2-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroximetil]acrílico**

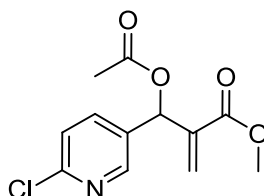


Una mezcla de 6-cloro-piridin-3-carbaldehído (7,064 mmol, 1 eq), DABCO (7,064 mmol, 1 eq) y acrilato de metilo (35,320 mmol, 5 eq) disuelto en la mezcla de disolventes 1,4-dioxano (50 ml) / agua (50 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de salmuera y le siguió la extracción



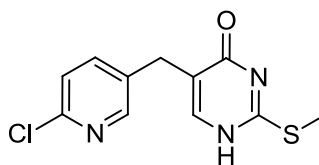
con DCM (3x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$  y se evaporó para dar el éster metílico del ácido 2-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroximetil]acrílico en bruto. El producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 25; 25 ml/min en el gradiente de EtOAc en Ciclohexano: 10-45% en 15 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado éster metílico del ácido 2-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroximetil]acrílico (4,788 mmol, rendimiento = 68%, pureza = 99%).  $[\text{M}+\text{H}]^+=228,14$   $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  3,66 (s, 3 H), 5,45 - 5,57 (m, 1 H), 5,80 - 5,92 (m, 1 H), 6,26 - 6,36 (m, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 1 H), 7,56 - 7,68 (m, 1 H), 8,20 - 8,33 (m, 1 H)

**D241: éster metílico del ácido 2-(acetoxi-(6-cloro-piridin-3-il)metil]acrílico**



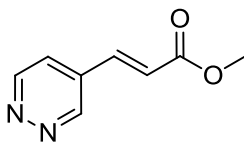
A una solución de éster metílico del ácido 2-[(6-cloro-piridin-3-il)-hidroximetil]acrílico (4,788 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml), se añadieron tamices moleculares 4Å y 4-DMAP (1,915 mmol, 0,4 eq). La mezcla de reacción se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió anhídrido acético (7,182 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de  $\text{NaHCO}_3$  (sat.) y le siguió la extracción con DCM (3x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron para dar el producto en bruto que se purificó en Biotage SP1 Snap Si 25; 25 ml/min en el gradiente de EtOAc en Ciclohexano: 10-45% en 15 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 2-(acetoxi-(6-cloro-piridin-3-il)-metil]acrílico éster metílico del ácido (2,099 mmol, rendimiento = 44%, pureza = 100%).  $[\text{M}+\text{H}]^+=270,19$   $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  2,10 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 5,97 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 7,19 - 7,33 (m, 1 H), 7,58 - 7,70 (m, 1 H), 8,35 - 8,44 (m, 1 H)

**D242: 5-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona**

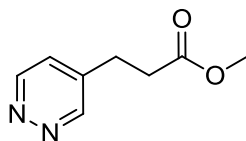


Se añadió éster metílico del ácido 2-(acetoxi-(6-cloro-piridin-3-il)metil]acrílico (2,076 mmol, 1 eq) en porciones en suspensión de éster metílico del ácido carbamimidotiónico-monohidroyoduro (3,115 mmol, 1,1 eq) y trietilamina (4,568 mmol, 2,2 eq) en etanol (2ml) a  $80^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó a esa temperatura durante 6 horas. El disolvente se evaporó para dar el producto en bruto que se purificó en Biotage SP1 Snap Si 25; 25 ml/min en el gradiente de EtOAc en ciclohexano: 40-80% en 20 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 5-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona. (0,344 mmol, rendimiento = 16%, pureza = 85%).  $[\text{M}+\text{H}]^+=268,15$   $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  1,55 (s, 3 H), 3,68 (s, 2 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,53 - 7,63 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,31 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H)

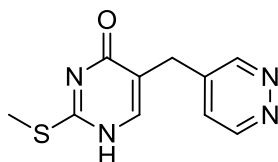
**D243: éster metílico del ácido 3-piridazin-4-il-acrílico**



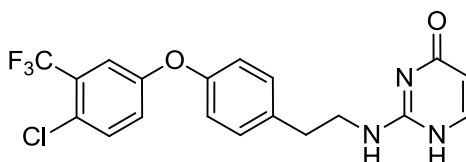
A una solución de piridazin-4-carboxaldehído (3,646 mmol, 1 eq) en diclorometano anhidro (25 ml), se añadió (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforano (5,550 mmol, 1,2 eq) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y le siguió la extracción con DCM (3x100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre un cartucho separador de fases para dar el producto en bruto que se purificó en Biotage SP1 Snap Si 100; 40 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-10% en 30 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado éster metílico del ácido 3-piridazin-4-il-acrílico (4,142 mmol, rendimiento = 89%, pureza = 96%).  $[\text{M}+\text{H}]^+=165,11$   $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  3,82 (s, 3 H), 6,64 - 6,68 (m, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 9,22 (dd,  $J = 5,3, 1,0$  Hz, 1 H), 9,27 (s, 2 H)

**D244: éster metílico del ácido 3-piridazin-4-il)propiónico**

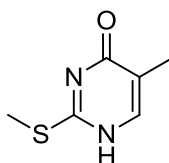
A una solución de éster metílico del ácido 3-piridazin-4-il-acrílico (3,959 mmol, 1 eq) disuelto en diclorometano (9 ml) se añadió etanol (9 ml) Pd/C (0,198 mmol, 0,05 eq). La suspensión negra resultante se agitó en un aparato de Parr bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (0,5 bar) durante 45 minutos a rt. La suspensión se filtró a través de Celite y se evaporó para dar el producto en bruto que se purificó en Biotage SP1 Snap Si 25; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-4% en 15 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado éster metílico del ácido 3-piridazin-4-il)propiónico. (1,715 mmol, rendimiento = 43%, pureza = 98%). [M+H]<sup>+</sup>=167,09 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,68 (s, 2 H), 2,90 - 3,01 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 7,27 - 7,36 (m, 1 H), 9,02 - 9,12 (m, 2 H)

**D245: 2-metilsulfanil-5-piridazin-4-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-piridazin-4-il-propiónico (1,685 mmol, 1 eq) y formiato de metilo (5,055 mmol, 3 eq) disuelto en 1,2-dimetoxietano anhidro (4 ml) se añadió en porciones a una suspensión de NaH (3,370 mmol, 2 eq) en 1,2-dimetoxietano anhidro (2 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente. El disolvente se eliminó y el producto en bruto resultante se añadió en porciones en suspensión de éster metílico del ácido carbamimidotiónico-monohidroyoduro (1,685 mmol, 1 eq) y trietilamina (1,685 mmol, 1 eq) en etanol a 80°C. La mezcla de reacción se calentó a esa temperatura durante 6 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción, se evaporó el disolvente para dar el producto en bruto que se purificó en Biotage SP1 Snap NH 10; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 5-30% en 15 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 2-metilsulfanil-5-piridazin-4-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,341 mmol, rendimiento = 20%, pureza = 98%). [M+H]<sup>+</sup>=235,17 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm 2,49 (s, 3 H), 3,69 (s, 2 H), 7,46 - 7,57 (m, 1 H), 7,90 - 8,01 (m, 1 H), 9,04 - 9,12 (m, 1 H), 9,16 (d, J = 0,7 Hz, 1 H), 12,69 - 13,03 (m, 1 H)

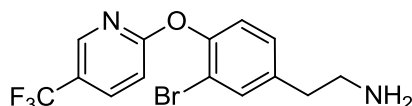
**D246: 2-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-1H-pirimidin-4-ona**

Se calentaron 2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (70 mg, 0,492 mmol, 1,41 eq) y 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (110 mg, 0,348 mmol, 1 eq) en un vial sellado a 150°C en 400 µl de piridina anhidra durante 16 horas. A continuación se evaporó el disolvente y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 10 g SNAP de sílice de fase normal y DCM/30% de MeOH en un sistema disolvente de DCM (gradiente 2-20% de MeOH 30% en DCM en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y el producto en bruto resultante se trituró con éter diisopropílico y ciclohexano para producir 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-1H-pirimidin-4-ona (111 mg, rendimiento = 73,8%, pureza=95%) como un polvo blanco. MS: [M+H]<sup>+</sup>=410,33 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,92 (t, J = 6,95 Hz, 2H), 3,61-3,72 (m, 2H), 5,59 (d, J = 6,38 Hz, 1H), 6,18 (br.s, 1H), 6,95 (d, J = 8,51 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 9,07 Hz, J = 2,69 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,51 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,69 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,38 Hz, 1H), 11,77 (br.s, 1H)

**D247: 5-Metil-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona**

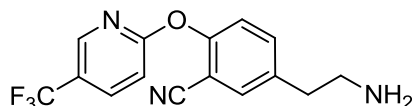
- 5 Se suspendieron 5-metil-2-tiouracilo (2 g, 98%, 13,78 mmol, 1eq) y KOH, 85%, (1,05 eq, 995 mg) en 25 ml de etanol absoluto y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. En la suspensión se añadió a continuación MeI (1,05 eq, 905  $\mu$ l) gota a gota y la suspensión se calentó a 65°C (temperatura en el monitor del dispositivo de calentamiento) durante 2 horas. A continuación se evaporó el disolvente. Al residuo se añadieron 100 ml de agua y se suspendió usando ultrasonido. El precipitado obtenido se recolectó por filtración, se secó y se obtuvo 5-metil-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (1,7 g, rendimiento = 71,9%, pureza = 93%) en la forma de un polvo blanco. MS:  $[M+H]^+$ =157,08  $^1H$  RMN (300 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta/ppm$  1,90 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,78 (s, 1H)

**D248: 2-[3-Bromo-4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etilamina**



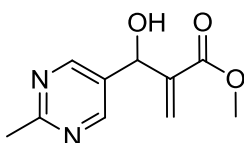
- 10 Se disolvió éster ter-butílico del ácido {2-[3-bromo-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etil}-carbámico (1,3 g, 2,818 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agitó a 0°C durante 5 min. Se añadió TFA (1,08 ml, 14,091 mmol, 5 eq) y se continuó agitando hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y se siguió la extracción con DCM (3x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 2-[3-bromo-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etilamina (1,01 g, 2,796 mmol, rendimiento = 99%, pureza = 100%).
- 15  $[M+H]^+$ =361,17

**D249: 5-(2-Amino-etil)-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo**



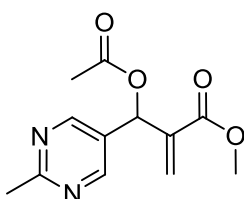
- 20 Una mezcla de 2-[3-bromo-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etilamina (950 mg, 2,059 mmol) y cianuro de cobre (I) (239,78 mg, 2,677 mmol, 1,3 eq) se suspendió en N-metilpirrolidona (2,1 ml) y se irradió en un microondas Biotage Initiator a 200°C durante 20 min. Luego de enfriar, se añadió agua (20 ml) y se siguió la extracción con EtOAc (3x15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron al vacío para dar el 5-(2-amino-etil)-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo en bruto. El producto en bruto se colocó en una columna de SCX previamente acondicionada (5 g). La columna se lavó con MeOH (2x10 ml) y a continuación con NH<sub>3</sub> 2N /MeOH (2x10 ml) para recuperar el producto 5-(2-amino-etil)-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo
- 25 (245 mg, 0,797 mmol, rendimiento = 38%, pureza = 91%).  $[M+H]^+$ =308,23  $^1H$  RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/ppm$  2,79 (br. s., 2 H), 2,94 - 3,07 (m, 2 H), 7,21 (br. s., 2 H), 7,49 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1 H), 7,54 (br. s., 1 H), 7,90 - 8,05 (m, 1 H), 8,38 (br. s., 1 H)

**D250: éster metílico del ácido 2-[Hidroxi-(2-metil-pirimidin-5-il)-metil]-acrílico**



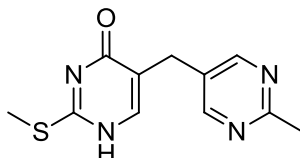
- 30 Una mezcla de 2-metilpirimidina-5-carbaldehído (1g, 8,18 mmol, 1 eq), DABCO (1 eq, 935 mg) y acrilato de metilo (5 eq, 3 68 ml) disuelto en una mezcla de 1,4-dioxano (40 ml)/H<sub>2</sub>O (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla a continuación se vertió en 300 ml de salmuera y las sustancias orgánicas se extrajeron con DCM (3 veces, se usaron en total 300 ml). Las capas de DCM combinadas se secaron, el disolvente se evaporó y el aceite en bruto obtenido se trituró con éter dietílico para producir éster metílico del ácido 2-[hidroxi-(2-metil-pirimidin-5-il)-metil]-acrílico (1,58 g, rendimiento = 83,40%, pureza = 90%) en forma de polvo blanco. MS:  $[M+H]^+$ =209,18  $^1H$  RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/ppm$  2,72 (s, 3H), 3,61 (br.s., 1H), 3,75 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,43 (s, 1H) 8,64 (s, 2H)
- 35

**D251: éster metílico del ácido 2-[Acetoxi-(2-metil-pirimidin-5-il)-metil]-acrílico**



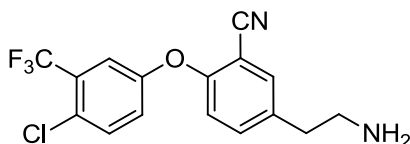
Se disolvieron éster metílico del ácido 2-[hidroxi-(2-metil-pirimidin-5-il)-metil]-acrílico (1,58 g, 7,58 mmol, 1 eq) y 4-DMAP (0,4 eq, 370 mg) en 30 ml de DCM anhidro bajo atmósfera de argón. A la mezcla, enfriada a 0°C, se añadió anhídrido acético (1,5 eq, 1,07 ml) gota a gota, durante 2 minutos. La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente (16 horas). La mezcla a continuación se vertió en 150 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y las sustancias orgánicas se extrajeron con DCM (3 veces, 150 ml de DCM se usó en total). Las capas de DCM combinadas se secaron, el disolvente se evaporó y se obtuvo éster metílico del ácido 2-[acetoxi-(2-metil-pirimidin-5-il)metil]acrílico (1,16 g, rendimiento = 61,1%, pureza = 90%) en forma de aceite transparente naranja. MS: [M+H]<sup>+</sup>=251,25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,73 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 8,65 (s, 2H)

10 **D252: 5-(2-Metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona**



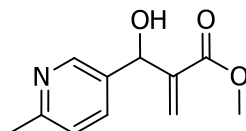
A una solución de éster metílico del ácido carbamimidotiónico, monohidruído (1,1 eq, 878 mg) y trietilamina anhidra (2,2 eq, 1,22 ml) en 5 ml de etanol anhidro calentada a 90°C (temperatura en el monitor del dispositivo de calentamiento), sellada con tabique, se añadió una solución de éster metílico del ácido 2-[acetoxi-(2-metil-pirimidin-5-il)-metil]acrílico (1,0 g, 3,99 mmol, 1 eq) en 2 ml de etanol anhidro. La mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. El disolvente a continuación se evaporó, el residuo se disolvió en 15 ml de agua y el valor de pH de la solución se ajustó hasta un intervalo de 4,5-5,5. Las sustancias orgánicas se extrajeron con DCM (5 veces, se usaron en total 100 ml de DCM). Las capas de DCM combinadas se secaron, el disolvente se evaporó y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando 25 g columna SNAP de sílice de fase normal y DCM/20% MeOH en sistema disolvente de DCM (gradiente 5-35% de MeOH 20% en DCM en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo 5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (400 mg, rendimiento = 40,3%, pureza = 95%). MS: [M+H]<sup>+</sup>=249,22 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,54 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 11,85 (br. s., 1H)

25 **D253: 5-(2-Amino-etil)-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-benzonitrilo**



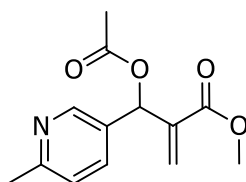
Se disolvió 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-5-(2-hidroxi-etil)-benzonitrilo (592 mg, 1,732mmol) en DCM (2 ml) y se añadió TEA (0,6 ml). Se añadió cloruro de metansulfonilo (175 µl, 2,252 mmol, 1,3 eq) gota a gota en condiciones de enfriamiento con hielo y la reacción se agitó durante 2 h a RT. La mezcla se vertió en agua fría (3 ml). Las fases orgánicas se separaron y se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (sat.), HCl acuoso al 1% y solución de salmuera. Las fases orgánicas se secaron en separador de tubo de fases y se concentraron. El residuo se disolvió en acetonitrilo (25 ml) y se añadió NH<sub>4</sub>OH acuoso (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante el fin de semana. Se añadió NH<sub>4</sub>OH acuoso (10 ml) y la reacción se agitó durante otras 48h. A continuación se añadió NH<sub>4</sub>OH acuoso (5 ml) y la reacción se agitó durante otras 48h. El acetonitrilo se evaporó y se obtuvo el producto 5-(2-amino-etil)-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-benzonitrilo. La materia prima se purificó por cartucho SCX (5g). El cartucho se equilibró primero con MeOH. La materia prima se disolvió en MeOH. El producto deseado se eluyó a partir de la columna con NH<sub>3</sub> 2M en MeOH. Se concentraron las fracciones de MeOH a presión reducida para dar el producto en bruto con algunas impurezas. Se purificó en un sistema Biotage SP-1 usando columna de 10 g Si SNAP. La columna que contenía muestra se eluyó con gradiente DCM / MeOH (0-10% de MeOH / 20 CV). Las fracciones con el producto deseado se combinaron y el disolvente se evaporó. Se obtuvo el producto 5-(2-amino-etil)-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-benzonitrilo como un aceite amarillo (250 mg, rendimiento = 40,24%, pureza = 95%). MS: [M+H]<sup>+</sup>=341,74 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 7,26 (d, 2H), 7,45-7,52 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 9,99 (s, 1H)

**D254: éster metílico del ácido 2-[hidroxi-(6-metil-piridin-3-il)-metil]-acrílico**



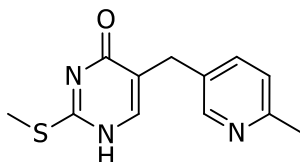
Una mezcla de 6-metilpiridina-3-carboxaldehído 97% (500 mg, 4,0 mmol, 1 eq), DABCO (458 mg, 1 eq) y acrilato de metilo (1,80 ml, 5 eq) en una mezcla de disolventes 1,4-dioxano (20 ml) / agua (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla resultante se vertió en 150 ml de salmuera y los orgánicos se extrajeron con DCM (3x300 ml). Las capas de DCM combinadas se secaron, se evaporó el disolvente y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 25 g SNAP de sílice de fase normal y sistema de disolventes DCM/MeOH (gradiente 1-6% de MeOH en 20 CV). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y el producto en bruto resultante se trituró con ciclohexano para obtener éster metílico del ácido 2-[hidroxi-(6-metil-piridin-3-il)-metil]-acrílico en forma de polvo blanco (375 mg, rendimiento = 43,8%, pureza = 95%). MS:  $[M+H]^+ = 208,17$   $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,55 (s, 3H), 3,11 (d,  $J = 5,86$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 5,58 (d,  $J = 5,58$  Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,13$  Hz, 1H), 7,61 (dd,  $J = 8,13$  Hz,  $J = 2,45$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J = 2,45$  Hz, 1H)

**D255: éster metílico del ácido 2-[acetoxi-(6-metil-piridin-3-il)-metil]-acrílico**



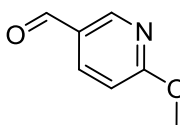
A una solución de éster metílico del ácido 2-[hidroxi-(6-metil-piridin-3-il)-metil]-acrílico (375 mg, 1,80 mmol, 1 eq) y 4-DMAP (88 mg, 0,72 mmol, 0,4 eq) en DCM anhidro (10 ml) bajo atmósfera de argón, enfriada a 0°C, se añadió anhídrido acético (0,255 ml, 1,5 eq) gota a gota durante 2 minutos. La mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de solución saturada de  $NaHCO_3$ . Las sustancias orgánicas se extrajeron con DCM (2x100 ml). Las capas de DCM combinadas se secaron, el disolvente se evaporó y el producto en bruto resultante se purificó en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 10 g SNAP de sílice de fase normal y sistema de disolventes ciclohexano / EtOAc (gradiente 50-80% de EtOAc en 20 CV). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo éster del ácido 2-[acetoxi-(6-metil-piridin-3-il)-metil]-acrílico metil en forma de aceite naranja transparente (280 mg, rendimiento = 62,21%, pureza = 95%). MS:  $[M+H]^+ = 250,24$   $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,11 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 5,95 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,14 (d,  $J = 7,98$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 7,98$  Hz,  $J = 2,23$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 2,23$  Hz, 1H)

**D256: 5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona**



A una solución del éster metílico del ácido carbamimidotioónico, monohidroyoduro (1,1 eq, 270 mg) y trietilamina anhidra (2,2 eq, 0,342 ml) en 2 ml de etanol anhidro calentada a 90°C (temperatura en el monitor del dispositivo de calentamiento), sellada con tabique, se añadió una solución del éster metílico del ácido 2-[acetoxi-(6-metil-piridin-3-il)-metil]-acrílico (280 mg, 1,12 mmol, 1 eq) en 1 ml de etanol anhidro. La mezcla se agitó a 90°C durante 4 horas. El disolvente a continuación se evaporó y el residuo se disolvió en 10 ml de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a un intervalo de 6,5-7 y las sustancias orgánicas se extrajeron con DCM (5 veces, se usaron en total 50 ml de DCM). Las capas de DCM combinadas se secaron, se evaporó el disolvente y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 10 g SNAP de sílice de fase normal y DCM / 30% MeOH en sistema disolvente de DCM (gradiente 3-32% de 30% MeOH en DCM en 20 CV). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico y hexano para dar 5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (76 mg, rendimiento = 27,36%, pureza=95%). MS:  $[M+H]^+ = 248,20$   $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,52 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 7,08 (d,  $J = 7,97$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 7,97$  Hz,  $J = 2,15$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1H)

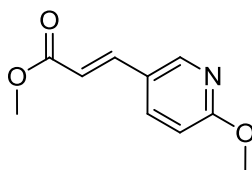
**D257: 6-Metoxi-piridin-3-carbaldehído**



Se añadió N-butil litio, solución 1,6 M en hexanos (1,05 eq, 7,0 ml), gota a gota, a una solución de 5-bromo-2-metoxipiridina (2 g, 10,63 mmol) en THF, Acros anhidro (25 ml) bajo atmósfera de argón a -78°C. Después de la

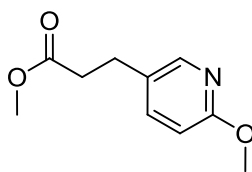
incorporación completa la mezcla se agitó durante otros 90 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ , momento en el cual se añadió gota a gota DMF, acros anhidro (2 eq, 1,65 ml). La mezcla se agitó a continuación a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante otros 90 minutos. La mezcla a continuación se entibió hasta la temperatura ambiente y se vertió 150 ml de solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Los orgánicos se extrajeron con 3x70 ml de éter dietílico. Las fases de éter combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  el disolvente se evaporó y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 25 g SNAP de sílice de fase normal y sistema disolvente ciclohexano/EtOAc (gradiente 1-10% de EtOAc en 20 volúmenes de columna) El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo 6-metoxi-piridina-3-carbaldehído (1,04 g, rendimiento = 71,2%, pureza = 95%) en forma de cristales blancos. MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=138,09$   $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  4,04 (s, 3H), 6,85 (d,  $J = 8,70$  Hz, 1H), 8,07 (dd,  $J = 8,70$  Hz,  $J = 2,34$  Hz, 1H), 8,64 (d,  $J = 2,34$  Hz, 1H), 9,96 (s, 1H)

**D258: éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrílico**



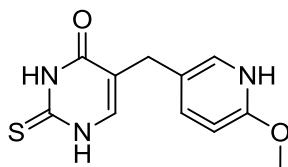
A una solución de 6-metoxi-piridina-3-carbaldehído (1 g, 7,29 mmol, 1 eq) en 50 ml de DCM anhidro se añadió en porciones (metoxycarbonilmetileno)trifenilfosforano (1,05 eq, 2,56 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas (hasta la mañana siguiente). La mezcla a continuación se vertió en 200 ml de agua y las sustancias orgánicas se extrajeron con DCM (dos veces, se usaron en total 150 ml de DCM). Las capas de DCM combinadas se secaron y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 100 g SNAP de sílice de fase normal y sistema disolvente ciclohexano/EtOAc (gradiente 3-22% de EtOAc en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrílico (1,04 g, rendimiento = 73,8%, pureza = 95%). MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=194,17$   $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  3,81 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,34 (d,  $J = 16,02$  Hz, 1H), 6,77 (d,  $J = 8,79$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 16,02$  Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J = 8,70$  Hz,  $J = 2,40$  Hz, 1H), 8,27 (d,  $J = 2,40$  Hz, 1H)

**D259: éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico**



Una suspensión de éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrílico (1,2 g, 6,21 mmol, 1 eq) y Pd/C, 10% (330 mg, 0,05 eq, 10%) se agitó en una mezcla de disolventes de DCM(15 ml)/ EtOH absoluto (15 ml) bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente. El paladio se filtró sobre un taco de Celite, el disolvente se evaporó y se obtuvo éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico (1,18 g, rendimiento = 93%, pureza = 95%) en forma de aceite amarillento. MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=196,15$   $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  2,59(t,  $J = 7,75$  Hz, 2H), 2,88 (t,  $J = 7,75$  Hz, 2H), 3,67(s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,68(d,  $J = 8,46$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 7,42$  Hz,  $J = 2,40$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J = 2,40$  Hz, 1H)

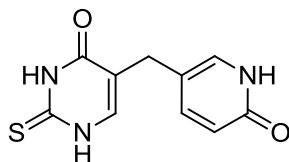
**D260: 5-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona**



A una suspensión de NaH, dispersión al 60% en aceite mineral (1,3 eq, 110 mg, 60%) en 700  $\mu\text{l}$  de 1,2-dimetoxietano anhidro bajo atmósfera de argón, se añadió una solución de éster metílico del ácido 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico (590 mg, 3,02 mmol, 1 eq) y formiato de metilo (2 eq, 380  $\mu\text{l}$ ) en 4 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro. La mezcla sellada se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas (hasta la mañana siguiente). El disolvente de la mezcla a continuación se evaporó. Al residuo se añadieron 15 ml de éter dietílico y usando baño de ultrasonido se formó el precipitado. La solución madre se eliminó y el residuo se trituró una vez más con éter dietílico. El precipitado se secó y se disolvió en 5 ml de etanol absoluto, se añadió tiourea (1,5 eq, 345 mg) y la mezcla resultante se calentó a  $90^{\circ}\text{C}$  (temperatura en el monitor del dispositivo de calentamiento) durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 5 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 6-7 y el precipitado

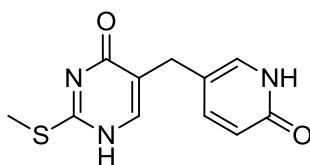
formado se recolectó por filtración y se secó para producir 5-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (395 mg, rendimiento = 49,8%, pureza = 95%). MS:  $[M+H]^+ = 250,18$   $^1\text{H}$  RMN (300 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta/ppm$  3,45 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,70 (d,  $J = 8,36$  Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,55 (dd,  $J = 8,36$  Hz,  $J = 2,40$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 2,40$  Hz, 1H), 12,10-12,60 (m, 2H)

5 **D261: 5-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona**



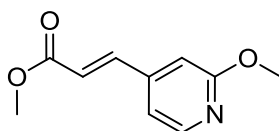
10 Se reflujo 5-(6-metoxi-piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (395 mg, 1,58 mmol, 1 eq) en una mezcla de ácido acético glacial (5 ml)/HCl conc. (5 ml) durante 16 horas. (150°C en el monitor del dispositivo de calentamiento). El disolvente de la mezcla se evaporó tanto como fue posible. En la mezcla se añadieron 10 ml de agua. El pH de la mezcla se ajustó a 4-5. El precipitado resultante se recolectó y se secó. Se obtuvo 5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (285 mg, rendimiento = 61,3%, pureza = 90%) en forma de polvo gris. MS:  $[M+H]^+ = 236,20$   $^1\text{H}$  RMN (300 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta/ppm$  3,24 (s, 2H), 6,25 (d,  $J = 9,36$  Hz, 1H), 7,28-7-36 (m, 2H), 11,39 (br.s, 1H), 12,23 (br.s, 1H), 12,46 (br.s, 1H)

**D262: 2-Metilsulfanil-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**

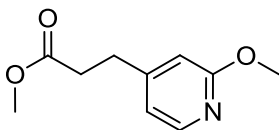


15 Una suspensión de 5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (130 mg, 0,55 mmol, 1 eq) y KOH 85% (1,2 eq, 44 mg) en 5 ml de etanol absoluto se agitó con baño de ultrasonido a temperatura ambiente durante 1 hora. En la suspensión se añadió a continuación Mel (1,2 eq, 42  $\mu\text{l}$ ) gota a gota y la mezcla se agitó en un vial sellado a 70°C (temperatura en el monitor del dispositivo de calentamiento) durante 20 horas (hasta la mañana siguiente). El disolvente a continuación se evaporó. En el producto en bruto se añadieron 10 ml de agua y el pH de la solución se ajustó a 7-7,5. La suspensión resultante se filtró sobre papel de filtro. El filtrado se lavó con cloroformo (3 veces, se usaron en total 30 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 5-5,5 y usando baño de ultrasonido se formó el precipitado. El precipitado se recolectó, se secó y se obtuvo 2-metilsulfanil-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (22 mg, rendimiento = 15,9%, pureza = 95%) en forma de polvo blanco. MS:  $[M+H]^+ = 250,18$   $^1\text{H}$  RMN (300 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta/ppm$  2,46 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 6,25 (d,  $J = 9,37$  Hz, 1H), 7,19 (d,  $J = 2,06$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 9,37$  Hz,  $J = 2,45$  Hz, 1H), 7,77 (s, 1H)

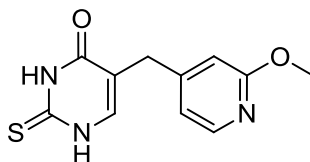
**D263: éster metílico del ácido 3-(2-metoxi-piridin-4-il)-acrílico**



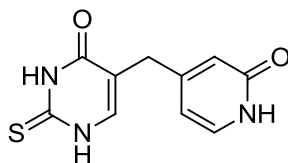
30 A una solución de 2-metoxi-piridin-4-carbaldehído (1 g, 7,29 mmol, 1 eq) en 50 ml de DCM anhidro se añadió en porciones (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforano (1,05 eq, 2,56 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla a continuación se vertió en 200 ml de agua y las sustancias orgánicas se extrajeron con DCM (dos veces, se usaron en total 150 ml de DCM). Las capas de DCM combinadas se secaron y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna SNAP de sílice de fase normal de 50 g y sistema disolvente ciclohexano/EtOAc (gradiente 2-20% de EtOAc en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo éster metílico del ácido 3-(2-metoxi-piridin-4-il)-acrílico (1,3 g, rendimiento = 87,6%, pureza = 95%). MS:  $[M+H]^+ = 194,14$   $^1\text{H}$  RMN (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/ppm$  3,82 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,54 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,97 (dd,  $J = 5,38$  Hz,  $J = 1,31$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J = 5,38$  Hz, 1H)

**D264: éster metílico del ácido 3-(2-metoxi-piridin-4-il)-propiónico**

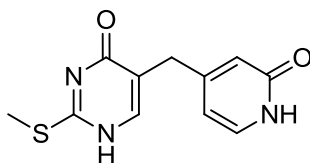
Una suspensión de éster metílico del ácido 3-(2-metoxi-piridin-4-il)-acrílico (1,3 g, 6,72 mmol, 1 eq) y Pd/C 10% (357 mg, 0,05 eq, 10%) se agitó en una mezcla de disolventes DCM(15 ml)/EtOH absoluto (15 ml) bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente. Se filtró el paladio sobre un taco de Celite, el disolvente se evaporó y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 25 g SNAP de sílice de fase normal y sistema disolvente ciclohexano/EtOAc (gradiente 3-30% de EtOAc en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo éster metílico del ácido 3-(2-metoxi-piridin-4-il)-propiónico (1,22 g, rendimiento = 88,2%, pureza = 95%) en forma de aceite incoloro transparente. MS:  $[M+H]^+ = 196,14$   $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,63 (t,  $J = 7,91$  Hz, 2H), 2,90 (t,  $J = 7,91$  Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,72 (dd,  $J = 5,33$  Hz,  $J = 1,29$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 5,33$  Hz, 1H)

**D265: 5-(2-Metoxi-piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona**

A una suspensión de NaH, dispersión al 60% en aceite mineral (1,3 eq, 320 mg, 60%) en 1,5 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro bajo atmósfera de argón, se añadió una solución de éster metílico del ácido 3-(2-metoxi-piridin-4-il)-propiónico (1,2 g, 6,14 mmol, 1 eq) y formiato de metilo (2 eq, 760  $\mu$ l) en 8 ml de 1,2-dimetoxietano anhidro. La mezcla sellada se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas (hasta la mañana siguiente). El disolvente de la mezcla a continuación se evaporó. En el residuo se añadieron 15 ml de éter dietílico y usando baño de ultrasonido se formó el precipitado. La solución madre se eliminó y el residuo se trituró una vez más con éter dietílico. El precipitado se secó y se disolvió en 10 ml de etanol absoluto, se añadieron tiourea (1,5 eq, 700 mg) y trietilamina (1,1 eq, 936  $\mu$ l) y la mezcla resultante se calentó a 90°C (temperatura en el monitor del dispositivo de calentamiento) durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 10 ml de agua. El pH de la solución se ajustó a 6-7 y el precipitado formado se recolectó por filtración y se secó hasta obtener 5-(2-metoxi-piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (900 mg, rendimiento = 58,7%, pureza = 95%). MS:  $[M+H]^+ = 250,15$   $^1H$  RMN (300 MHz;  $DMSO-d_6$ )  $\delta/ppm$  3,51 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,85 (dd,  $J = 5,42$  Hz,  $J = 1,03$  Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 5,42$  Hz, 1H), 12,02-12,76 (m, 2H)

**D266: 5-(2-Oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona**

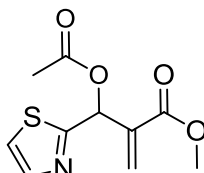
Se reflujo 5-(2-metoxi-piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (900 mg, 3,61 mmol, 1 eq) en una mezcla de ácido acético glacial (12 ml)/HCl conc. (12 ml) durante 7 horas. (150°C en el monitor del dispositivo de calentamiento). El disolvente de la mezcla se evaporó tanto como fue posible. En la mezcla se añadieron 20 ml de agua. El pH de la mezcla se ajustó a 4-5. El precipitado resultante se recolectó y se secó. Se obtuvo 5-(2-Oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (645 mg, rendimiento = 72,1%, pureza = 95%) en forma de polvo blanco. MS:  $[M+H]^+ = 236,15$   $^1H$  RMN (300 MHz;  $DMSO-d_6$ )  $\delta/ppm$  3,36 (s, 2H), 6,06 (dd,  $J = 6,81$  Hz,  $J = 1,60$  Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 7,24 (d,  $J = 6,81$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 5,66$  Hz, 1H), 11,36 (br.s, 1H), 12,30 (d,  $J = 4,89$  Hz, 1H), 12,52 (br.s, 1H)

**D267: 2-Metilsulfanil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**



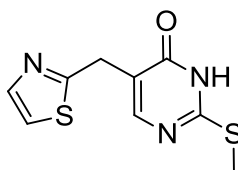
Una suspensión de 5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirimidin-4-ona (640 mg, 2,72 mmol, 1 eq) y KOH 85% (1,05 eq, 190 mg) en 15 ml de etanol absoluto se agitó a 80°C durante 1 hora. En la suspensión se añadió a continuación Mel (1,1 eq, 187 µl) gota a gota y la mezcla se agitó durante otras 2 horas. El disolvente a continuación se evaporó. En el producto en bruto se añadieron 10 ml de agua y el pH de la solución se ajustó a 5,5-6,5. El precipitado se recolectó, se secó y se obtuvo 2-metilsulfanil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (394 mg, rendimiento = 48,2%, pureza = 83%) en forma de polvo blanco. MS:  $[M+H]^+ = 250,15$   $^1H$  RMN (300 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta/ppm$  2,46 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 6,05-6,10 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H)

**D268: éster metílico del ácido 2-(Acetoxi-tiazol-2-il-metil)-acrílico**



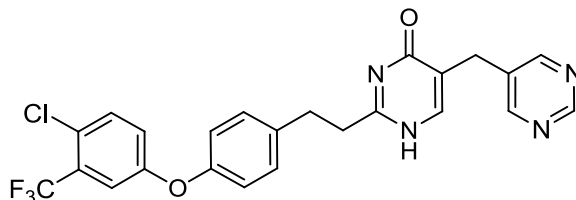
Se disolvió tiazol-2-carbaldehído (1 g, 9 mmol, 1 eq) en 45 ml de agua y 45 ml dioxano. Se añadieron acrilato de metilo (2,32 g, 27 mmol, 3 eq) y DABCO (1 g, 9 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se diluyó con solución saturada de NaCl (800 ml) y se extrajo con DCM (7x200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar 1,66 g de residuo oleoso. El residuo oleoso se disolvió en DCM anhidro (10 ml). Se añadieron tamices moleculares y DMAP (0,44 g, 3,6 mmol, 0,4 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió anhídrido acético (1,38 g, 13,6 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se lavó con solución saturada de  $NaHCO_3$ . La fase orgánica se evaporó y se purificó a través de Biotage SP1 Snap 25 g, 25 ml/min; en sistema EtOAc / Ciclohexano 10-100% EtOAc en 50 CV. Se obtuvo 1,3 g del producto deseado éster metílico del ácido 2-(acetoxi-tiazol-2-il-metil)-acrílico sin análisis adicional.

**D269: 2-Metilsulfanil-5-tiazol-2-ilmetil-3H-pirimidin-4-ona**

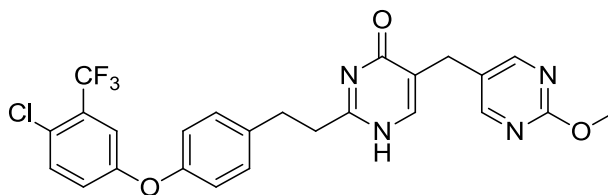


Se disolvió metil tiourea (0,492 g, 2,28 mmol, 1,1 eq) en EtOH (se secó sobre tamices moleculares) (2 ml) y se añadió trietilamina (0,633 ml, 2,2 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y se añadió éster metílico del ácido 2-(acetoxi-tiazol-2-il-metil)-acrílico (0,5 g, 2,07 mmol, 1 eq) disuelto en EtOH (se secó sobre tamices moleculares) (2 ml). Se calentó a 70°C durante 8 h y a continuación, se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó hasta sequedad y se purificó a través de Biotage SP1 Snap 25 g, 25 ml/min; en sistema MeOH / DCM 1-30% MeOH en 30 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron para dar 250 mg de polvo marrón.

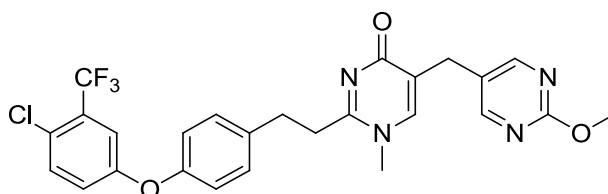
**E1: 2-[2-(4-{[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)etil]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**



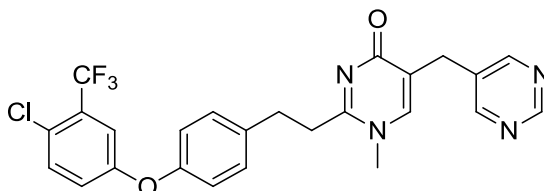
Una mezcla de 3-(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)propanimidamida (150 mg, 0,316 mmol),  $K_2CO_3$  (131 mg, 0,949 mmol) y 2-formil-3-(5-pirimidinil)propanoato de metilo (188 mg, 0,633 mmol) en NMP (1,5 ml) se calentó con un reactor de microondas a 120°C durante 2 h. La purificación con el uso de un Biotage de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco. LCMS:  $tr = 3,13$  min,  $[M+H]^+ = 487$

**E2: 2-(4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

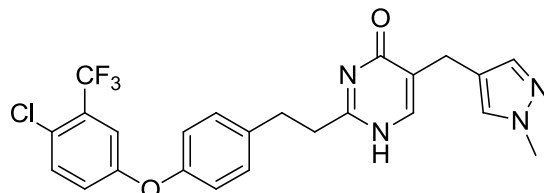
5 La suspensión de 3-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)propanimidamida hidrocloreto (5,9g, 15,56 mmol), 3-hidroxi-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)acrilato de metilo (3,49 g, 15,56 mmol) y acetato de potasio (4,58 g, 46,7 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo hasta la mañana siguiente. Se usó un aparato de Dean-Stark para retirar el agua formada en la reacción. El residuo se recristalizó de acetato de etilo y se lavó con éter para dar el compuesto del título (3,4g, 42%). LCMS: tr =1,71 min,  $[M+H]^+$  =517

**E3: 2-[2-(4-{[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)etil]-1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

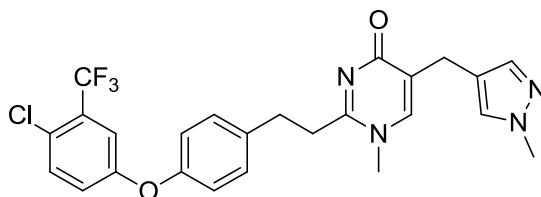
10 A la solución de 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona (308 mg, 0,596 mmol) en dicloroetano (8 ml) se añadió DIPEA (0,208 ml, 1,192 mmol) y Mel (0,045 ml, 0,715 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La concentración y la purificación con el uso de MDAP a continuación suministró el compuesto del título (50 mg, 15,81% de rendimiento). LCMS: tr =3,09 min,  $[M+H]^+$  =531

**E4: 2-[2-(4-{[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)etil]-1-metil-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

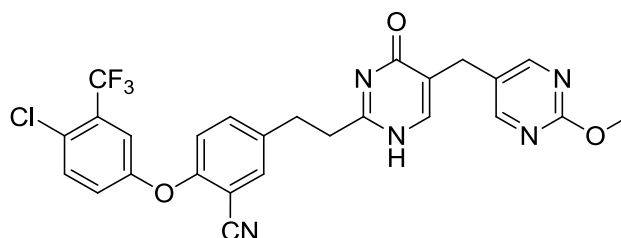
20 A la solución de 2-[2-(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)etil]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona (200 mg, 0,411 mmol) en dicloroetano (5 ml) se añadió DIPEA (0,143 ml, 0,822 mmol). Se agitó a rt durante 30min, se mezcló con Mel (0,031 ml, 0,493 mmol) gota a gota, a continuación se agitó a r.t. hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (16mg, 7,8%). LCMS: tr =3,04 min,  $[M+H]^+$  =501

**E5: 2-[2-(4-{[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)etil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**

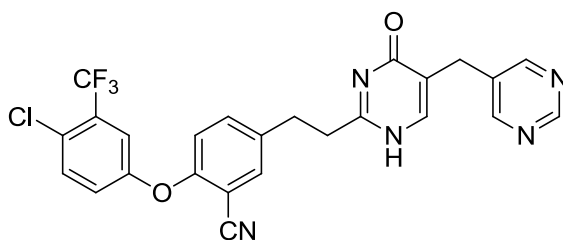
25 La mezcla de 3-(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)propanimidamida (699 mg, 1,427 mmol),  $K_2CO_3$  (300 mg, 2,171 mmol) y 3-(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)propanimidamida (699 mg, 1,427 mmol) en NMP (3 ml) se calentó con un reactor de microondas a 120°C durante 2h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (215 mg, 24,99% de rendimiento). LCMS: tr =3,13 min,  $[M+H]^+$  =489

**E6: trifluoroacetato de 2-[2-(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)etil]-1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-4(1H)-pirimidinona**

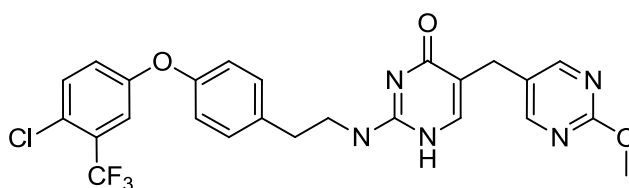
5 A la solución de 2-[2-(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)etil]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona (200 mg, 0,409 mmol) y DIPEA (0,214 ml, 1,227 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (2 ml) y NMP(0,5 ml) se añadió Mel (0,028 ml, 0,450 mmol). Se agitó a 60°C durante 4h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 7,92% de rendimiento). LCMS: tr =3,07 min, [M+H<sup>+</sup>] =503

**E7: 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[2-(5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil)-etil]benzonitrilo**

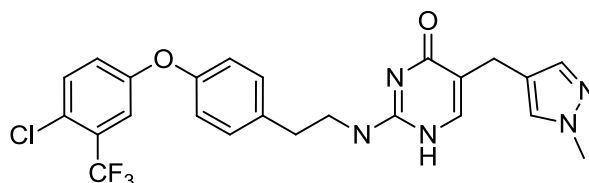
10 A una solución de 2-fluoro-5-[2-(5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil)etil]benzonitrilo (80 mg, 0,219 mmol) se añadió 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (64,6 mg, 0,328 mmol) en NMP (2 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60,5 mg, 0,438 mmol). El recipiente de la reacción se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 10min, y se calentó con microondas hasta 150°C durante 2h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 25,3% de rendimiento). LCMS: tr =3,19 min, [M+H<sup>+</sup>] =542

**E8: 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(2-(4-oxo-5-(pirimidin-5-ilmetil)-1,4-dihidropirimidin-2-il)etil)benzonitrilo**

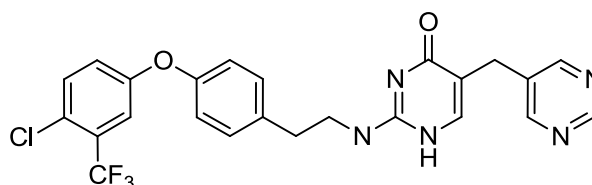
20 Una mezcla de 2-fluoro-5-(2-(4-oxo-5-(pirimidin-5-ilmetil)-1,4-dihidropirimidin-2-il)etil)benzonitrilo (1,0 g, 2,68 mmol), 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (0,633 g, 3,22 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,556 g, 4,03 mmol) en NMP (5 ml) se calentó con un reactor de microondas a 150°C durante 1,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (210 mg, 15% de rendimiento). LCMS: tr =1,65 min, [M+H<sup>+</sup>] =512

**E9: 2-[[2-(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)etil]amino]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

25 A la solución de 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-(nitroamino)-4(1H)-pirimidinona (100 mg, 0,359 mmol) en etanol (5 ml) se añadió 2-(4-{[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi}fenil)etanamina pura (189 mg, 0,599 mmol). Se calentó con un reactor de microondas a 100°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (92 mg, 35,6% de rendimiento). LCMS: tr =3,04 min, [M+H<sup>+</sup>] =532,2

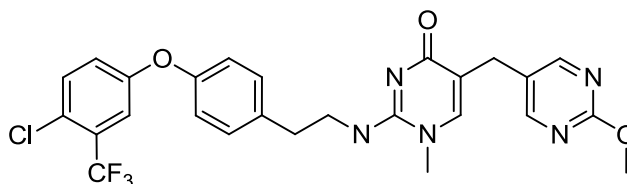
**E10: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]amino]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**

5 A la solución de 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-(nitroamino)-4(1H)-pirimidinona (100 mg, 0,400 mmol) en etanol (5 ml) se añadió [2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]oxi]fenil)etil]amina pura (189 mg, 0,599 mmol). La mezcla de reacción se calentó con un reactor de microondas a 100°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (87 mg, 35,2% de rendimiento). LCMS: tr =2,95 min, [M+H<sup>+</sup>] =504,2

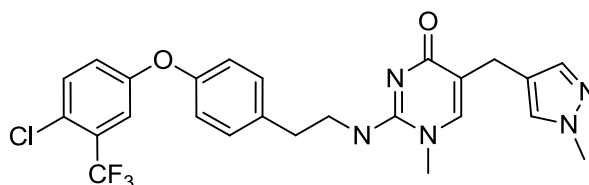
**E11: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]amino]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

10 A la solución de [2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]amina (191 mg, 0,604 mmol) en etanol (1ml) se añadió 2-(nitroamino)-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona pura (100 mg, 0,403 mmol). La mezcla de reacción se calentó con un reactor de microondas a 120°C durante 1hr. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 12,4% de rendimiento). LCMS: tr =2,96 min, [M+H<sup>+</sup>] =502,1

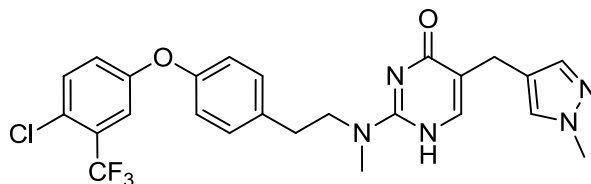
15

**E12: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]amino]-1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

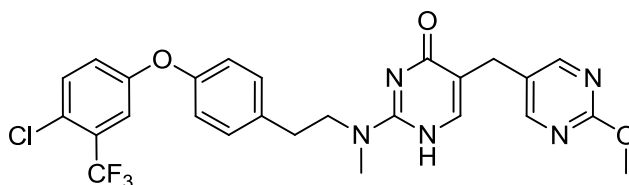
20 A la solución de 1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-(nitroamino)-4(1H)-pirimidinona (18,4 mg, 0,063 mmol) en etanol (1ml) se añadió [2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]amina pura (29,8 mg, 0,094 mmol). La mezcla de reacción se calentó con un microondas a 100°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (10,2 mg, 24,5% de rendimiento). LCMS: tr =3,03 min, [M+H<sup>+</sup>] =546,0

**E13: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]amino]-1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**

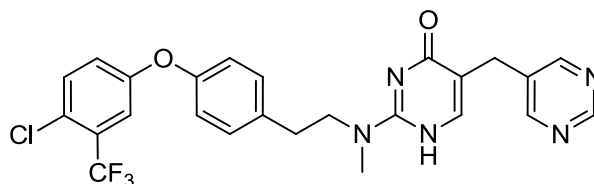
30 A la solución de [2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]amina (179 mg, 0,568 mmol) en etanol (3 ml) se añadió 1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-(nitroamino)-4(1H)-pirimidinona pura (100 mg, 0,378 mmol). La mezcla de reacción se calentó con un reactor de microondas a 120°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 9,6% de rendimiento). LCMS: tr =3,26 min, [M+H<sup>+</sup>] =518,2

**E14: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil](metil)amino]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**

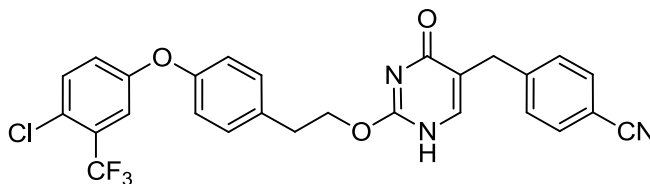
5 A la mezcla de 2-formil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (68,6 mg, 0,350 mmol) y  $K_2CO_3$  (112 mg, 0,807 mmol) en NMP (5ml) se añadió N-[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]-N-metilguanidina pura (100 mg, 0,269 mmol). La mezcla de reacción se calentó con un reactor de microondas a 200°C durante 2h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 0,055 mmol, 20,5% de rendimiento). LCMS: tr =3,00 min,  $[M+H^+]$  =518,0

**E15: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil](metil)amino]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

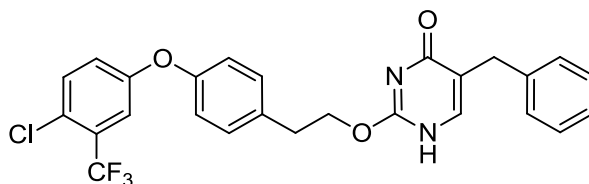
15 A la solución de N-[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]-N-metilguanidina (100 mg, 0,269 mmol), 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (78 mg, 0,350 mmol) en NMP (5 ml) se añadió N-[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]-N-metilguanidina pura (100 mg, 0,269 mmol). La mezcla de reacción se calentó con un reactor de microondas a 200°C durante 2h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (33 mg, 0,050 mmol, 18,5% de rendimiento). LCMS: tr =3,14 min,  $[M+H^+]$  =545,9

**E16: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil](metil)amino]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

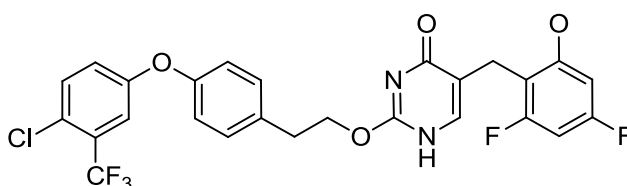
20 A la mezcla de 2-formil-3-(5-pirimidinil)propanoato de metilo (67,9 mg, 0,350 mmol) y  $K_2CO_3$  (149 mg, 1,076 mmol) en NMP (2 ml) se añadió N-[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]-N-metilguanidina pura (100 mg, 0,269 mmol). La mezcla de reacción se calentó con un reactor de microondas a 200°C durante 3h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (38 mg, 22,4% de rendimiento). LCMS: tr =3,02 min,  $[M+H^+]$  =516,0

**E17: 4-[[2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil]metil]-benzonitrilo**

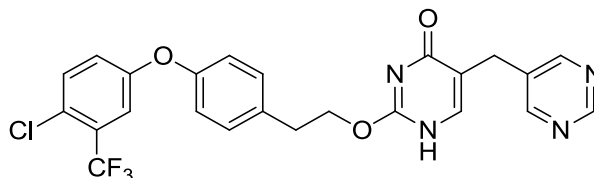
30 La mezcla de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil imidocarbamato triflato (120 mg, 0,236 mmol), 3-(4-cianofenil)-2-formilpropanoato de etilo (137 mg, 0,591 mmol) y  $K_2CO_3$  (98 mg, 0,709 mmol) en DMA (5 ml) se calentó con un reactor de microondas a 160°C durante 1 hora. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (38 mg, 29,0% de rendimiento). LCMS: tr = 3,90 min,  $[M+H^+]$  =526,2

**E18: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-(fenilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

5 La mezcla de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil imidocarbamato triflato (120 mg, 0,236 mmol), 2-formil-3-fenilpropanoato de etilo (122 mg, 0,591 mmol) y  $K_2CO_3$  (98 mg, 0,709 mmol) en DMA (5 ml) se calentó con un reactor de microondas a 160°C durante 1 hora. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blancuzco (47 mg, 39,7% de rendimiento). LCMS: tr=4,08 min,  $[M+H^+]=501,2$

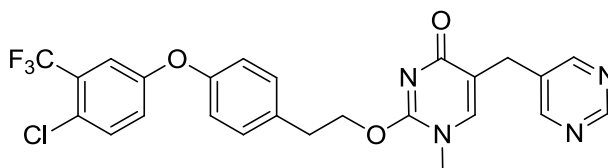
**E19: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-[(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)metil]-4(1H)-pirimidinona**

10 La mezcla de imidocarbamato de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etilo, triflato (120 mg, 0,236 mmol), 2-formil-3-(2,4,6-trifluorofenil)propanoato de etilo (154 mg, 0,591 mmol) y  $K_2CO_3$  (98 mg, 0,709 mmol) en DMA (5 ml) se calentó con un reactor de microondas a 160°C durante 1 hora. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (44 mg, 32,0% de rendimiento). LCMS: tr=4,14 min,  $[M+H^+]=553,2$

**E20: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

15 (a) A la suspensión de (2E)-3-hidroxi-2-(5-pirimidinilmetil)-2-propenoato de metilo (302 mg, 1,557 mmol) e imidocarbamato de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etilo triflato (527 mg, 1,038 mmol) en NMP (12 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (430 mg, 3,11 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 160°C durante 1h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (130 mg, 24,91% de rendimiento). LCMS: tr=3,43 min,  $[M+H^+]=503$

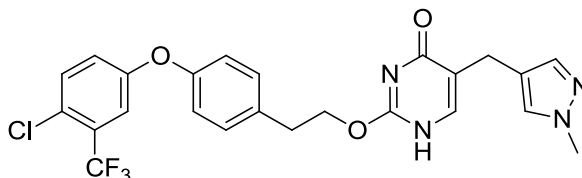
20 (b) Se suministró una síntesis alternativa para preparar el compuesto del Ejemplo 20. Una suspensión de imidocarbamato de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etilo triflato (17,29 g, 34,0 mmol), (2Z)-3-hidroxi-2-(5-pirimidinilmetil)-2-propenoato de metilo (5,5 g, 28,3 mmol) y acetato de potasio (5,56 g, 56,6 mmol) en tolueno (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 min y a continuación se calentó a reflujo durante 3h. La mezcla se filtró y se concentró hasta sequedad, la cual a continuación se disolvió en DMF y se purificó por MDAP con TFA. Las fracciones purificadas se combinaron y se neutralizaron con amoníaco. El disolvente orgánico se eliminó al vacío y la fase acuosa se extrajo con EA. La fase orgánica se combinó y se secó sobre  $Na_2SO_4$  que se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se recristalizó de MeCN para dar el compuesto del título (3,0 g, 21,06% de rendimiento) LCMS: tr=3,43 min,  $[M+H^+]=503$ .

**E21: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-1-metil-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

A una solución de 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona (45 mg, 0,089 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se añadió DIPEA (0,031 ml, 0,179 mmol) y Mel (8,39  $\mu$ L, 0,134

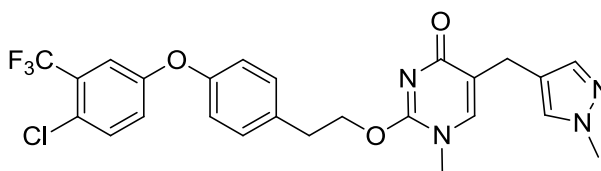
mmol). La mezcla se purificó por Biotage de fase reversa generando 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-1-metil-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona (20 mg, 0,039 mmol, 43,2% de rendimiento) LCMS: tr=3,37 min, [M+H<sup>+</sup>]=517

5 **E22: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona trifluoroacetato**



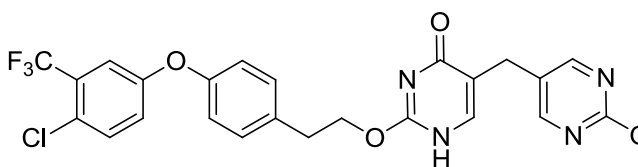
10 A una suspensión de (2Z)-3-hidroxi-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-propenoato de metilo (125 mg, 0,636 mmol) e imidocarbamato de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etilo (190 mg, 0,530 mmol) en tolueno (4 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (220 mg, 1,589 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (55 mg, 16,78% de rendimiento). LCMS: tr=3,45 min, [M+H<sup>+</sup>]=505

**E23: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**



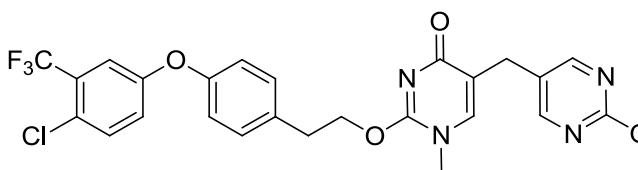
15 A la solución de 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona (71 mg, 0,109 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió DIPEA (0,038 ml, 0,217 mmol) y MeI (10,18 µL, 0,163 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (34 mg, 60,3% de rendimiento). LCMS: tr=3,35 min, [M+H<sup>+</sup>]=519

20 **E24: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

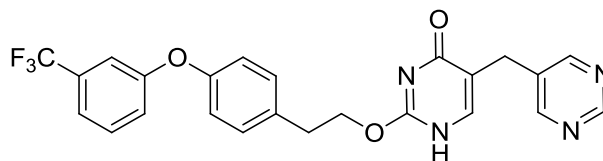


25 A la solución de (2E)-3-hidroxi-2-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-propenoato de metilo (177 mg, 0,789 mmol) e imidocarbamato de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etilo triflato (267 mg, 0,526 mmol) en NMP (10 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (218 mg, 1,577 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 160°C durante 1h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (60 mg, 21,41% de rendimiento). LCMS: tr=3,58 min, [M+H<sup>+</sup>]=532,9

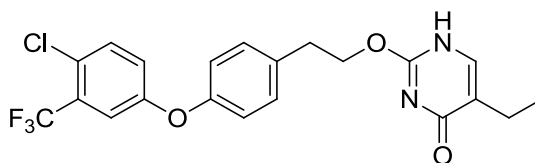
**E25: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**



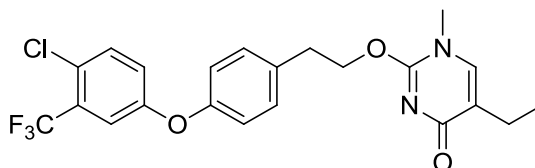
30 A la solución de 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona (en bruto) (410 mg, 0,769 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió DIPEA (0,269 ml, 1,539 mmol) y MeI (0,072 ml, 1,154 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (120 mg, 28,5% de rendimiento). LCMS: tr =3,48 min, [M+H<sup>+</sup>]=547

**E26: 5-[(4-Metiliden-2-[[2-(4-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil]etil]oxi]-1,4-dihidro-5-pirimidinil)metil]pirimidina**

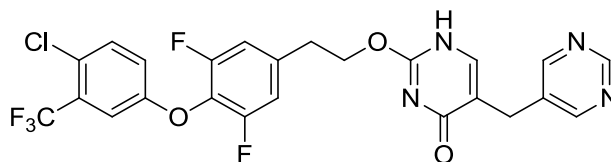
5 A la suspensión de (2E)-3-hidroxi-2-(5-pirimidinilmetil)-2-propenoato de metilo (105 mg, 0,542 mmol) e imidocarbamato de 2-(4-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etilo (171 mg, 0,361 mmol) en NMP (4 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (150 mg, 1,084 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a  $160^\circ C$  durante 1h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (48 mg, 28,4% de rendimiento). LCMS: tr=3,258 min,  $[M+H^+]=469$

**E27: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]etil]oxi]-5-etil-4(1H)-pirimidinona**

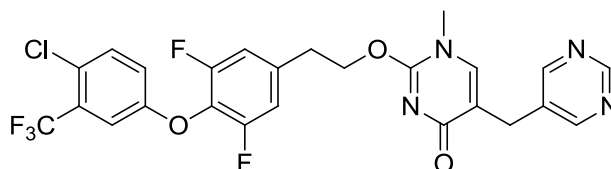
10 A la suspensión de (2Z)-2-etil-3-hidroxi-2-propenoato de etilo (281 mg, 1,951 mmol) y  $K_2CO_3$  (270 mg, 1,951 mmol) en NMP (10 ml) se añadió imidocarbamato de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etilo (350 mg, 0,976 mmol). La mezcla de reacción se calentó con un reactor de microondas a  $160^\circ C$  durante 1,5h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (165 mg, 38,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,89 min,  $[M+H^+]=439$

**15 E28: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]etil]oxi]-5-etil-1-metil-4(1H)-pirimidinona**

20 A la solución de 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]etil]oxi]-5-etil-4(1H)-pirimidinona (123 mg, 0,280 mmol) y DIPEA (0,490 ml, 2,80 mmol) en DCM(3,0 ml) se añadió MeI (0,175 ml, 2,80 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (40 mg, 29,9% de rendimiento). LCMS: tr = 3,60 min,  $[M+H^+]=453$

**E29: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3,5-difluorofenil]etil]oxi]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

25 La mezcla de imidocarbamato de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3,5-difluorofenil)etilo (450 mg, 0,826 mmol), (2Z)-3-hidroxi-2-(5-pirimidinilmetil)-2-propenoato de metilo (321 mg, 1,652 mmol) y  $K_2CO_3$  (228 mg, 1,652 mmol) en NMP (5 ml) se calentó con un reactor de microondas a  $160^\circ C$  durante 1,5h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (120 mg, 22,25% de rendimiento). LCMS: tr = 3,46 min,  $[M+H^+]=539$

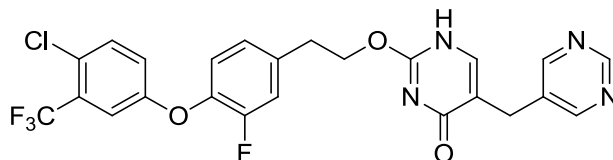
**E30: 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3,5-difluorofenil]etil]oxi]-1-metil-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

30



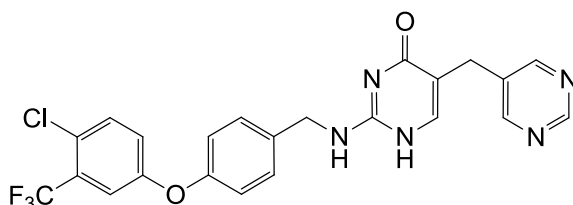
A la solución de 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3,5-difluorofenil)etil]oxi]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona (80 mg, 0,148 mmol) y DIPEA (0,078 ml, 0,445 mmol) en DCM (3,0 ml) se añadió MeI (0,019 ml, 0,297 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente a 25°C durante 3h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (5 mg, 9,04 µmol, 6,0% de rendimiento). LCMS: tr = 3,46 min, [M+H<sup>+</sup>] =553

**E31: trifluoroacetato de 2-[[2-(4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-fluorofenil)etil]oxi]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**



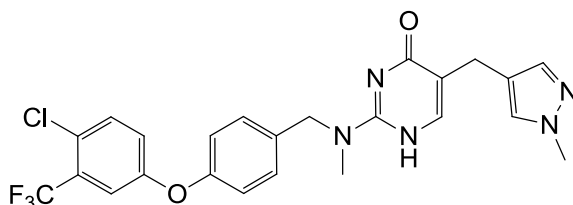
La mezcla de imidocarbamato de 2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-fluorofenil)etilo (200 mg, 0,380 mmol), (2Z)-3-hidroxi-2-(5-pirimidinilmetil)-2-propenoato de metilo (147 mg, 0,759 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (105 mg, 0,759 mmol) en NMP (5 ml) se calentó con un reactor de microondas a 160°C durante 1,5h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (100 mg, 41,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,42 min, [M+H<sup>+</sup>] =521

**E32: trifluoroacetato de 2-[[4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]amino]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**



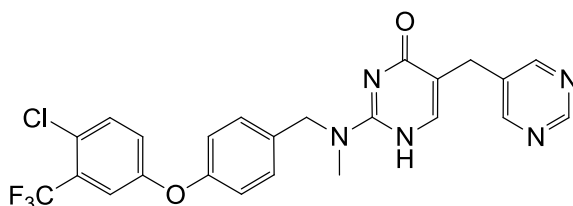
La mezcla de N-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]guanidina (50 mg, 0,109 mmol), (2Z)-3-hidroxi-2-(5-pirimidinilmetil)-2-propenoato de metilo (33 mg, 0,170 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (143 mg, 0,438 mmol) en NMP (1 ml) se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (5mg, 7,60% de rendimiento). LCMS: tr = 2,93 min, [M+H<sup>+</sup>] =488

**E33: trifluoroacetato de 2-[[4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil](metil)amino]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**



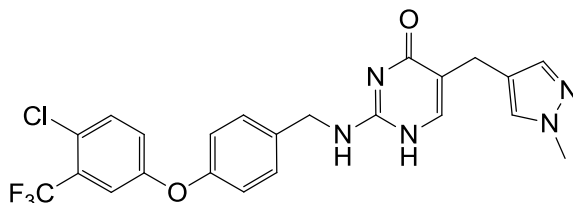
A la mezcla de N-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]-N-metilguanidina (50 mg, 0,140 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (182 mg, 0,559 mmol) en NMP (1 ml), se añadió (2Z)-3-hidroxi-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-propenoato de metilo (40 mg, 0,204 mmol). Se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (13mg, 15,1% de rendimiento). LCMS: tr = 3,03 min, [M+H<sup>+</sup>] =504

**E34: trifluoroacetato de 2-[[4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil](metil)amino]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**



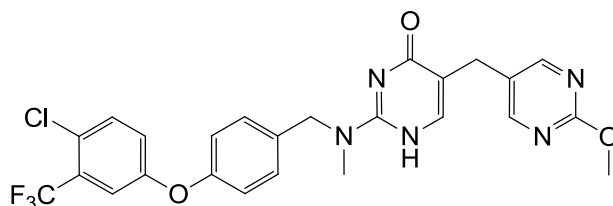
A la mezcla de N-[(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)metil]-N-metilguanidina (50 mg, 0,106 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg, 0,425 mmol) en NMP(1 ml) se añadió (2Z)-3-hidroxi-2-(5-pirimidinilmetil)-2-propenoato de metilo (25 mg, 0,129 mmol). Se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (5mg, 7,6% de rendimiento). LCMS: tr = 3,12 min, [M+H<sup>+</sup>] =502

**E35: trifluoroacetato de 2-[[[4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]amino]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)-metil]-4(1H)-pirimidinona**



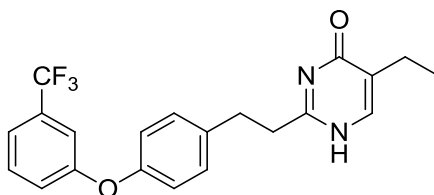
A la mezcla de N-[(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)metil]guanidina (150 mg, 0,328 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (428 mg, 1,314 mmol) en NMP (1,5 ml) se añadió (2Z)-3-hidroxi-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-propenoato de metilo (77 mg, 0,394 mmol). Se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (54 mg, 27,3% de rendimiento). LCMS: tr = 2,88 min, [M+H<sup>+</sup>] =490

**E36: 2-[[[4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil](metil)amino]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**



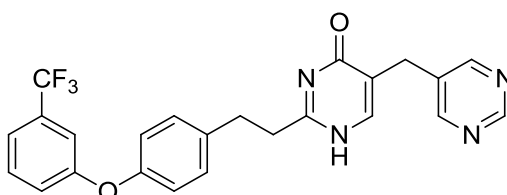
A la solución de N-[(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)metil]-N-metilguanidina (100 mg, 0,212 mmol) y (2Z)-3-hidroxi-2-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-propenoato de metilo (57,2 mg, 0,255 mmol) en NMP (1 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (117 mg, 0,850 mmol). Se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1,5h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 8,8% de rendimiento). LCMS: tr = 3,14 min, [M+H<sup>+</sup>] =532

**E37: 5-etil-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4(1H)-ona**



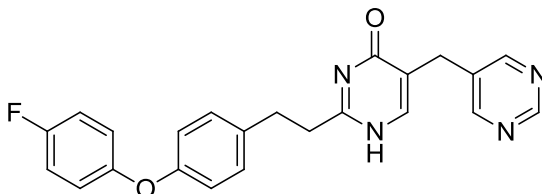
A una solución de 3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)propanimidamida (200 mg, 0,580 mmol) en THF (4ml) se añadieron 2-(hidroximetileno)butanoato de metilo (151 mg, 0,580 mmol) y acetato de potasio (171 mg, 1,740 mmol). La mezcla se agitó con un horno de microondas a 100°C durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente; el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó con MDAP para producir el compuesto del título (36,7 mg, 16,29% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 1,67 min, [M+H<sup>+</sup>] = 389.

**E38: 5-(pirimidin-5-ilmetil)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4(1H)-ona**



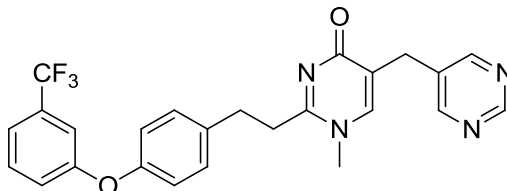
A una solución de 3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)propanimidamida (200 mg, 0,580 mmol) en tolueno (10 ml) se añadieron 3-hidroxi-2-(pirimidin-5-ilmetil)acrilato de metilo (113 mg, 0,580 mmol) y acetato de potasio (171 mg, 1,740 mmol). La mezcla se calentó a 120°C hasta la mañana siguiente. La mezcla se filtró en caliente, y el sólido se lavó con tolueno. El filtrado se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico para producir el compuesto del título (144 mg, 53,9% de rendimiento). LCMS: tr = 8,51 min,  $[M+H]^+$  = 453.

**E39: 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetil)-5-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4(1H)-ona**



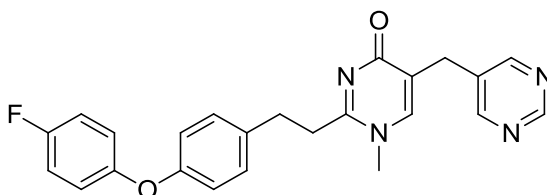
El mismo procedimiento que **E38** a partir de (Z)-3-hidroxi-2-(pirimidin-5-ilmetil)acrilato de metilo (194 mg, 1 mmol), 3-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)propanimidamida (258 mg, 1 mmol) y acetato de potasio (294 mg, 3 mmol) en tolueno (10 ml) produjo el compuesto del título (250mg, 62,1% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,528 min,  $[M+H]^+$  = 403.

**E40: 1-metil-5-(pirimidin-5-ilmetil)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenetil)pirimidin-4(1H)-ona**



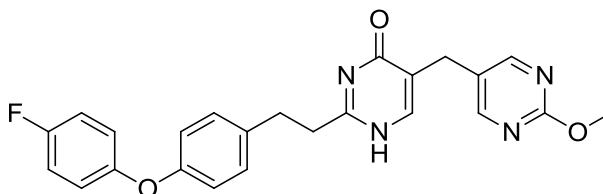
A la solución de 5-(pirimidin-5-ilmetil)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenetil)pirimidin-4(1H)-ona (200 mg, 0,442 mmol) en DCM (10 ml) se añadió MeI (4,42 ml, 4,42 mmol) (1,0 M en DCM) y DIPEA (0,772 ml, 4,42 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se eliminó al vacío. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (87,6 mg, 40,8% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 1,59 min,  $[M+H]^+$  = 467.

**E41: 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetil)-1-metil-5-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4(1H)-ona**

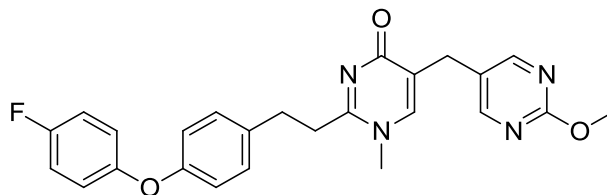


El mismo procedimiento que **E40** a partir de 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetil)-5-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4(1H)-ona (130mg, 0,323mmol), MeI (459mg, 3,23mmol) y DIPEA (418mg, 3,23mmol) en DCM (20 ml) produjo el compuesto del título (30 mg) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,496 min,  $[M+H]^+$  = 417.

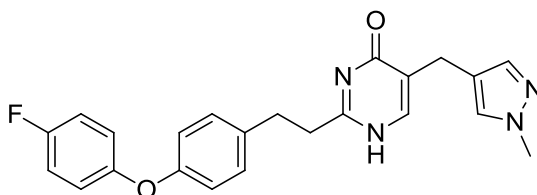
**E42: 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetil)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**



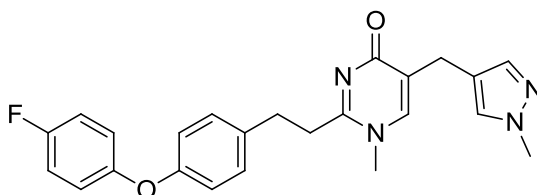
El mismo procedimiento que **E38** a partir de (Z)-3-hidroxi-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)acrilato de metilo (224 mg, 1 mmol), 3-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)propanimidamida (258 mg, 1 mmol) y acetato de potasio (294 mg, 3 mmol) en tolueno (10 ml) produjo el compuesto del título (250mg, 57,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,584 min,  $[M+H]^+$  = 433.

**E43: 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetil)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-1-metilpirimidin-4(1H)-ona**

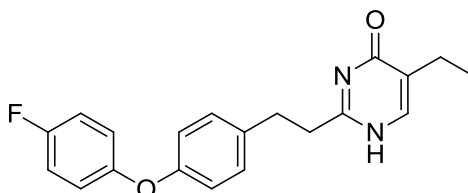
5 El mismo procedimiento que **E40** a partir de 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetil)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona (141mg, 0,326mmol), Mel (463mg, 3,26mmol) y DIPEA (421mg, 3,26mmol) en DCM (20 ml) produjo el compuesto del título (30 mg) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,540 min,  $[M+H^+]$  = 447.

**E44: 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetil)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

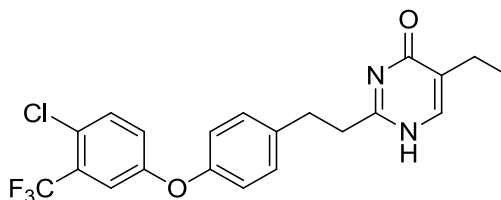
10 El mismo procedimiento que **E38** a partir de (Z)-3-hidroxi-2-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)acrilato de metilo (196 mg, 1 mmol), 3-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)propanimidamida (258 mg, 1 mmol) y acetato de potasio (294 mg, 3 mmol) en tolueno (10 ml) produjo el compuesto del título (32mg, 7,91% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,580 min,  $[M+H^+]$  = 405.

**E45: 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetil)-1-metil-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

15 El mismo procedimiento que **E40** a partir de 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetil)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona (380mg, 0,94mmol), Mel (1334mg, 9,4mmol) y DIPEA (1214mg, 9,4mmol) en DCM (20 ml) produjo el compuesto del título (12 mg) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,491 min,  $[M+H^+]$  = 419.

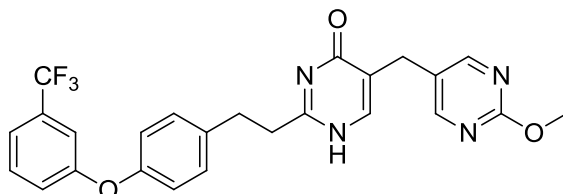
**E46: 5-etil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetil)pirimidin-4(1H)-ona**

20 El mismo procedimiento que **E38** a partir de (Z)-2-(hidroximetilen)butanoato de metilo (195 mg, 1,5mmol), 3-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)propanimidamida (387 mg, 1,5 mmol) y acetato de potasio (442 mg, 4,5 mmol) en tolueno (10 ml) produjo el compuesto del título (100 mg, 19,7% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,570 min,  $[M+H^+]$  = 339.

**E47: 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenetil)-5-etilpirimidin-4(1H)-ona**

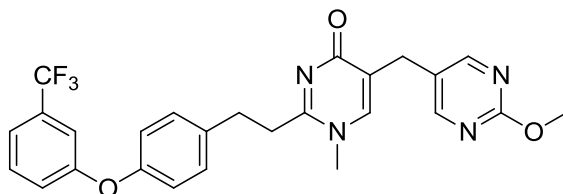
El mismo procedimiento que **E38** a partir de (Z)-2-(hidroximetil)butanoato de metilo (130 mg, 1mmol), 3-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)propanimidamida (343 mg, 1 mmol) y acetato de potasio (294mg, 3 mmol) en tolueno (20 ml) produjo el compuesto del título (40mg, 9,46% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 1,728 min,  $[M+H^+] = 423, 425$ .

5 **E48: 5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenetil)pirimidin-4(1H)-ona**



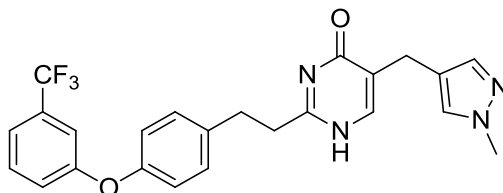
10 El mismo procedimiento que **E38** a partir de una mezcla de 3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)propanimidamida (200 mg, 0,580 mmol), 3-hidroxi-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)acrilato de metilo (130 mg, 0,580 mmol) y acetato de potasio (171 mg, 1,740 mmol) en tolueno (10 ml) produjo el compuesto del título (180 mg, 61,1% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: tr = 8,88 min,  $[M+H^+] = 483$ .

**E49: 5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-1-metil-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenetil)pirimidin-4(1H)-ona**



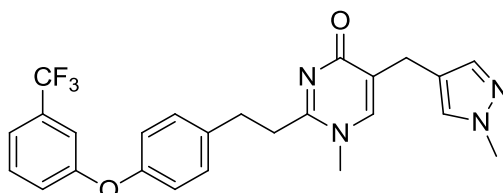
15 El mismo procedimiento que **E40** a partir de 5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenetil)pirimidin-4(1H)-ona (120 mg, 0,249 mmol), Mel (6,22 ml, 1,244 mmol) (0,2 M en DCM) y DIPEA (0,043 ml, 0,249 mmol) en DCM (5 ml) produjo el compuesto del título (13,2 mg, 10,41% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 1,63 min,  $[M+H^+] = 497$ .

**E50: 5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenetil)pirimidin-4(1H)-ona**

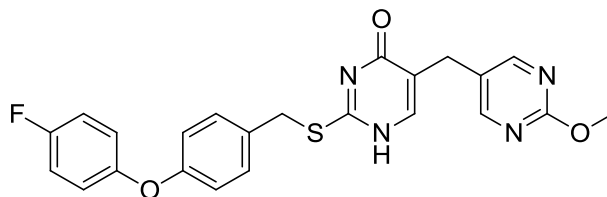


20 El mismo procedimiento que **E38** a partir de 3-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)propanimidamida (200 mg, 0,580 mmol), (2Z)-3-hidroxi-2-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-propenoato de metilo (126 mg, 0,638 mmol) y KOAc (171 mg, 1,740 mmol) en tolueno (8 ml) produjo el compuesto del título (18,3 mg, 6,66% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 1,65 min,  $[M+H^+] = 455$ .

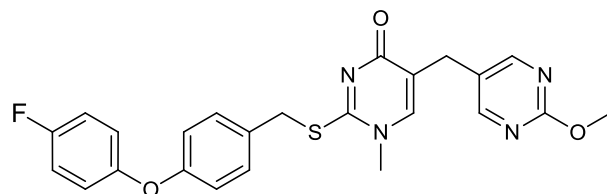
**E51: 1-metil-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenetil)pirimidin-4(1H)-ona**



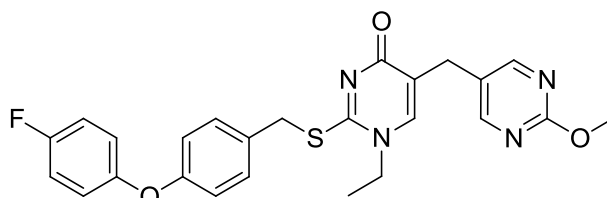
25 El mismo procedimiento que **E40** a partir de 5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-2-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenetil)pirimidin-4(1H)-ona (200 mg, 0,440 mmol), Mel (7,04 ml, 3,52 mmol) (0,5 M en DCM) y DIPEA (0,615 ml, 3,52 mmol) en DCM (8 ml) produjo el compuesto del título (13,8 mg, 6,46% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: tr = 1,57 min,  $[M+H^+] = 469$ .

**E52: 2-((4-(4-fluorofenoxi)encil)tio)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

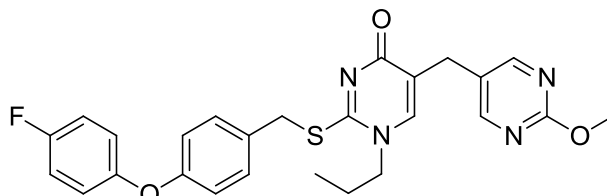
5 Una mezcla de 5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (2,75 g, 10,99 mmol), 1-(clorometil)-4-(4-fluorofenoxi)encilo (2,6 g, 10,99 mmol) y diisopropilamina (3,34 g, 33,0 mmol) en DCM (50 ml) se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se lavó con salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dejar el producto en bruto, el cual se emulsionó en EA (20 ml) durante 10 min, se filtró, se lavó con EA y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (2,75 g, 51,4% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 1,47 min, [M+H<sup>+</sup>] = 451,0

**E53: 2-(((4-(4-fluorofenil)oxi)fenil)metil)tio]-1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

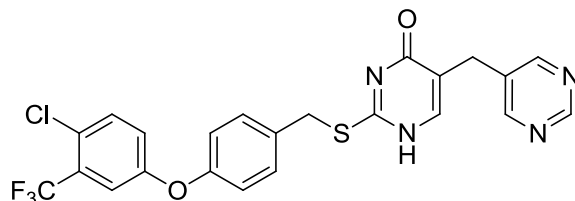
10 A una solución de 2-(4-(4-fluorofenoxi)encil)tio)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona (100 mg, 0,222 mmol) y base de Hunig (0,058 ml, 0,333 mmol) en DCM (4 ml) se añadió MeI (0,021 ml, 0,333 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (30 mg, 29,1% de rendimiento). LCMS: tr = 3,05 min, [M+H<sup>+</sup>] = 465.

**E54: 1-etil-2-(((4-(4-fluorofenil)oxi)fenil)metil)tio]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

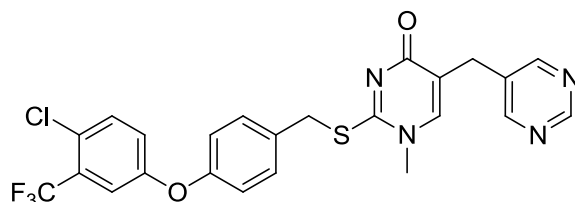
20 A una solución de 2-((4-(4-fluorofenoxi)encil)tio)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona (167 mg, 0,371 mmol) en DCE (5 ml) se añadió base de Hunig (0,194 ml, 1,112 mmol) y EtI (0,045 ml, 0,556 mmol). La mezcla se calentó a 55°C durante 2 días. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (10 mg, 5,64% de rendimiento). LCMS: tr = 3,24 min, [M+H<sup>+</sup>] = 479

**E55: 2-(((4-(4-fluorofenil)oxi)fenil)metil)tio]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-1-propil-4(1H)-pirimidinona**

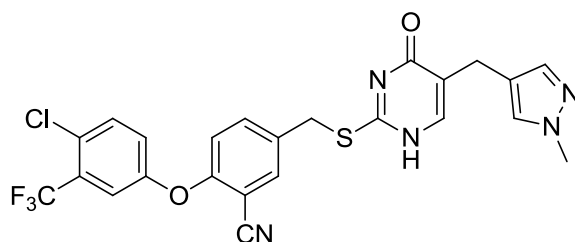
25 El mismo procedimiento que **E54** a partir de 2-((4-(4-fluorofenoxi)encil)tio)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona (146,6 mg, 0,325 mmol), base de Hunig (0,171 ml, 0,976 mmol) y 1-bromopropano (80 mg, 0,651 mmol) en DCE (5 ml), excepto que el tiempo se prolongó hasta 3 días, para producir el compuesto del título (50 mg, 0,102 mmol, 31,2% de rendimiento). LCMS: tr = 3,41 min, [M+H<sup>+</sup>] = 493

**E56: 2-((4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)metil)tio)-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

- 5 A una suspensión de 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (75 mg, 0,343 mmol) y DIPEA (0,163 ml, 0,934 mmol) en DCM (2 ml) se añadió 1-cloro-4-([4-(clorometil)fenil]oxi)-2-(trifluorometil)benceno (100 mg, 0,311 mmol). La solución se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (42 mg, 26,7% de rendimiento). LCMS: tr = 3,49 min, [M+H<sup>+</sup>] = 505

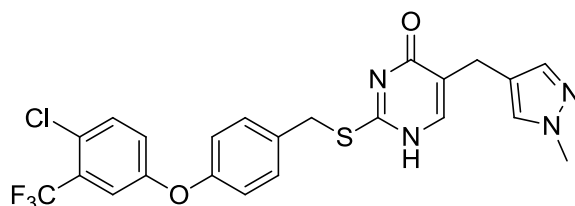
**E57: 2-((4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)metil)tio)-1-metil-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

- 10 A una solución de 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (70 mg, 0,318 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,477 mmol) en DCM (2ml) se añadió 1-cloro-4-([4-(clorometil)fenil]oxi)-2-(trifluorometil)benceno (110 mg, 0,343 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. Después de eliminar el disolvente con nitrógeno, el residuo se disolvió en MeCN (4 ml) y NMP (1,5 ml), y se añadieron ZnBr<sub>2</sub> (107 mg, 0,477 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,477 mmol). La mezcla se agitó a continuación a 60°C durante 10 min y se añadió Mel (0,020 ml, 0,318 mmol) gota a gota, a continuación se agitó a 60°C durante 1,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (12 mg, 5,97% de rendimiento). LCMS: tr = 3,38 min, [M+H<sup>+</sup>] = 519

**E58: 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2-il)tio)-metilbenzonitrilo, sal del ácido trifluoroacético**

- 20 A una solución de 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (104 mg, 0,468 mmol) y 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(clorometil)benzonitrilo (180 mg, 0,520 mmol) en cloroformo (2 ml) se añadió DIPEA (0,454 ml, 2,60 mmol). La mezcla se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (89 mg, 26,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,33 min, [M+H<sup>+</sup>] = 532

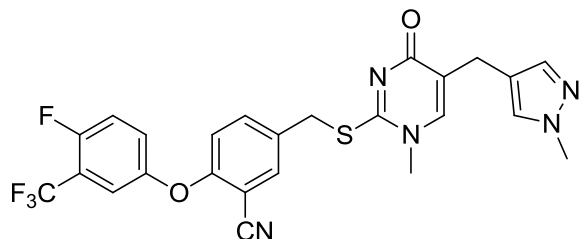
- 25 **E59: 2-((4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)benzil)tio)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona, sal del ácido trifluoroacético**



El mismo procedimiento que **E58** a partir de 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (104 mg, 0,468 mmol) y 1-cloro-4-([4-(clorometil)fenil]oxi)-2-(trifluorometil)benceno (167 mg, 0,520 mmol) y DIPEA

(0,454 ml, 2,60 mmol) en cloroformo (2 ml) para producir el compuesto del título (92 mg, 0,148 mmol, 28,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,54 min,  $[M+H^+] = 507$

**E60: 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(((1-metil-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2-il)tio)metil)benzonitrilo, sal del ácido trifluoroacético**

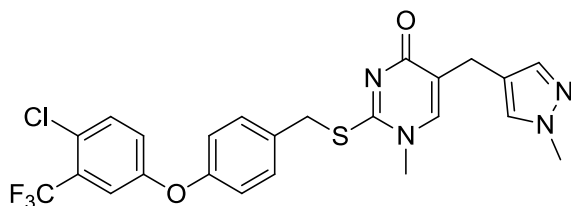


5

A una solución de 2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[[5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]benzonitrilo (123 mg, 0,239 mmol) y DIPEA (0,125 ml, 0,716 mmol) en MeCN (2 ml) y NMP (0,5 ml) se añadió Mel (0,018 ml, 0,286 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (18 mg, 0,028 mmol, 11,72% de rendimiento). LCMS: tr = 3,06 min,  $[M+H^+] = 530$

10

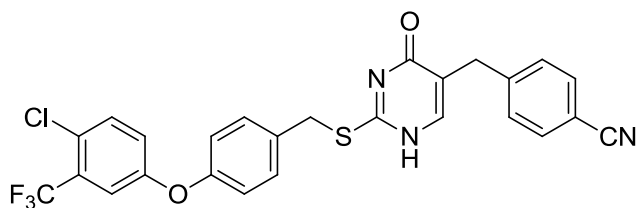
**E61: 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona, sal del ácido trifluoroacético**



15

El mismo procedimiento que **E60** a partir de 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona (89 mg, 0,176 mmol), DIPEA (0,092 ml, 0,527 mmol) y Mel (0,013 ml, 0,211 mmol) en MeCN (2 ml) para producir el compuesto del título (24 mg, 0,038 mmol, 21,53% de rendimiento). LCMS: tr = 3,37 min,  $[M+H^+] = 521$

**E62: 4-[[2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil]metil]benzonitrilo**

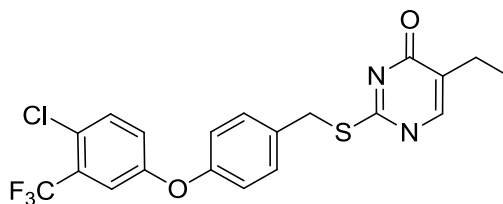


20

A una suspensión de 4-[[4-oxo-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil]metil]benzonitrilo (70 mg, 0,288 mmol) y  $K_2CO_3$  (41,3 mg, 0,299 mmol) en acetona (6 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió 1-cloro-4-[[4-(clorometil)fenil]oxi]-2-(trifluorometil)benceno (60 mg, 0,187 mmol) bajo argón. La mezcla se calentó a 60°C durante 3 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (31 mg, 0,059 mmol, 31,4% de rendimiento). LCMS: tr = 3,98 min,  $[M+H^+] = 528$

25

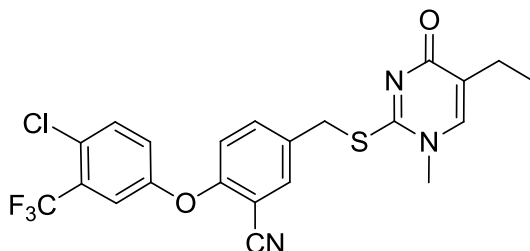
**E63: 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-etil-4(1H)-pirimidinona**





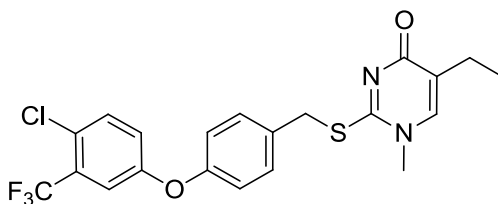
Una mezcla de 1-cloro-4-[[4-(clorometil)fenil]oxi]-2-(trifluorometil)benceno (65 mg, 0,202 mmol), 5-etil-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (47,4 mg, 0,304 mmol) y DIPEA (0,163 ml, 0,933 mmol) en DCE (3,0 ml) se selló en un recipiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, a continuación se calentó con un horno de microondas a 80°C durante 30 min. Luego de enfriar, la reacción se inactivó con agua, se extrajo con EA, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron a través de MDAP para producir el compuesto del título (41 mg, 45,9% de rendimiento). LCMS: tr = 3,94 min, [M+H<sup>+</sup>] = 441

**E64: 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[[5-etil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]-benzonitrilo**



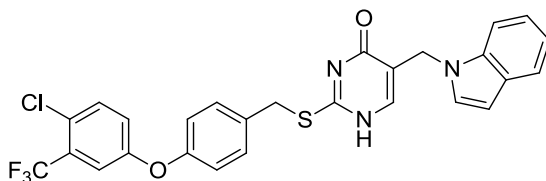
A una suspensión de 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[[5-etil-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]benzonitrilo (120 mg, 0,258 mmol) y DIPEA (0,090 ml, 0,515 mmol) en DCM (2 ml) se añadió Mel (0,02416 ml, 0,386 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción a continuación se inactivó con agua, se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron a través de cromatografía flash de fase reversa para producir el compuesto del título (40 mg, 32,4% de rendimiento). LCMS: tr = 3,44 min, [M+H<sup>+</sup>] = 480

**E65: 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-etil-1-metil-4(1H)-pirimidinona**



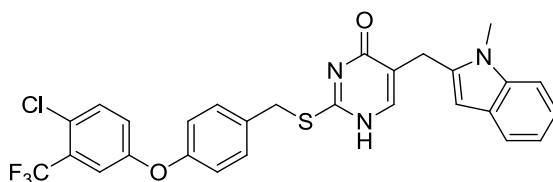
El mismo procedimiento que E64 a partir de 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-etil-4(1H)-pirimidinona (60 mg, 0,136 mmol), DIPEA (0,048 ml, 0,272 mmol) y Mel (0,013 ml, 0,204 mmol) en DCM (2 ml) para producir el compuesto del título (35 mg, 56,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,62min, [M+H<sup>+</sup>] = 455

**E66: 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-(1H-indol-1-ilmetil)-4(1H)-pirimidinona**



Una mezcla de 1-cloro-4-(4-(clorometil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benceno (200 mg, 0,623 mmol), 5-(1H-indol-1-ilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (160 mg, 0,623 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mg, 1,447 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80°C durante 3 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (30 mg, 8,44% de rendimiento). LCMS: tr = 4,19 min, [M+H<sup>+</sup>] = 542

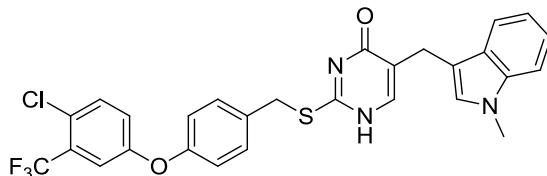
**E67: 2-[[4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)benzil]tio]-5-((1-metil-1H-indol-2-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**



El mismo procedimiento que E66 a partir de 5-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (84 mg, 0,311 mmol), 1-cloro-4-(4-(clorometil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benceno (100 mg, 0,311 mmol), y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mg,

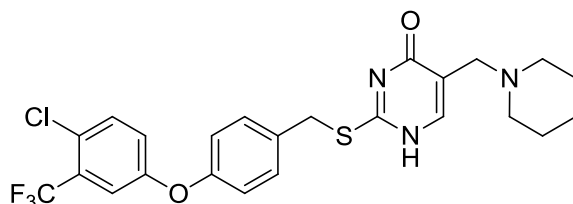
1,085 mmol) en DMF (3 ml) para producir el compuesto del título (23 mg, 12,89% de rendimiento). LCMS: tr = 4,27 min,  $[M+H^+] = 556$

**E68: 2-[[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**



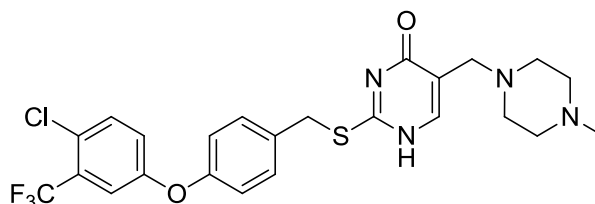
5 Una mezcla de 5-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (95 mg, 0,349 mmol), 1-cloro-4-(4-(clorometil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benceno (112 mg, 0,349 mmol), y  $K_2CO_3$  (90 mg, 0,651 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 80°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA (10 ml) y se filtró a través de un taco de sílice para remover la suspensión sólida. El filtrado transparente se concentró a presión reducida y la purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (50 mg, 24,75% de rendimiento). LCMS: tr = 4,79 min,  $[M+H^+] = 556$

**E69: 2-[[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-(1-piperidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**



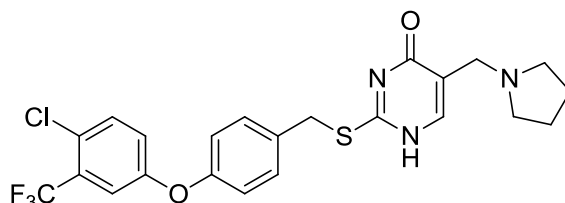
15 A una solución de 2-[[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-(hidroximetil)-4(1H)-pirimidinona (51 mg, 0,115 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se añadió DIAD (0,034 ml, 0,173 mmol), trifenilfosfina (45,3 mg, 0,173 mmol) y piperazina (19,61 mg, 0,230 mmol) bajo argón. La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 45°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (28 mg, 47,7% de rendimiento). LCMS: tr = 3,02 min,  $[M+H^+] = 510$

**E70: trifluoroacetato de 2-[[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-4(1H)-pirimidinona**

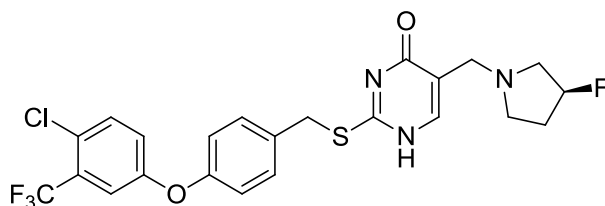


20 El mismo procedimiento que **E69** a partir de 2-[[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-(hidroximetil)-4(1H)-pirimidinona (56mg, 0,126 mmol), trifenilfosfina (49,8 mg, 0,190 mmol), N-metilpiperazina (25,3 mg, 0,253 mmol) y DIAD (0,037 ml, 0,190 mmol) en DMF anhidra (3 ml) para producir el compuesto del título (26 mg, 27,3% de rendimiento). LCMS: tr = 2,71 min,  $[M+H^+] = 525$

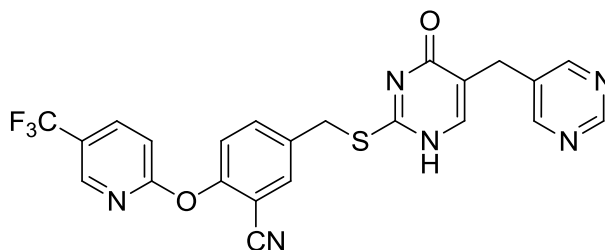
**E71: 2-[[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-(1-pirrolidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**



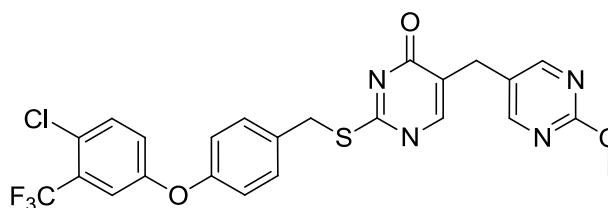
30 El mismo procedimiento que **E69** a partir de 2-[[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-(hidroximetil)-4(1H)-pirimidinona (53 mg, 0,120 mmol), DIAD (0,035 ml, 0,180 mmol), trifenilfosfina (47,1 mg, 0,180 mmol) y pirrolidina (25,5 mg, 0,359 mmol) en DMF (2 ml), excepto que la temperatura fue hasta 50°C, para producir el compuesto del título (8 mg, 13,48% de rendimiento). LCMS: tr = 3,06 min,  $[M+H^+] = 496$

**E72: 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-[[3S]-3-fluoro-1-pirrolidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

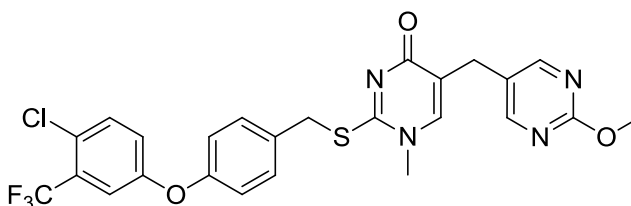
5 El mismo procedimiento que **E69** a partir de 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-(hidroximetil)-4(1H)-pirimidinona (109 mg, 0,246 mmol), DIAD (0,072 ml, 0,369 mmol), trifenilfosfina (97 mg, 0,369 mmol), base de Hunig (0,129 ml, 0,738 mmol) y (3S)-3-fluoropirrolidina hidrocloreto (93 mg, 0,738 mmol) en DMF anhidra (3 ml) para producir el compuesto del título (20 mg, 15,81% de rendimiento). LCMS: tr = 3,07 min,  $[M+H^+] = 514$

**E73: 5-[[4-oxo-5-(5-pirimidinilmetil)-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]-2-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]benzonitrilo**

10 A la suspensión de 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (40 mg, 0,182 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,458 mmol) en DCM (1 ml) se añadió 5-(clorometil)-2-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]benzonitrilo (50 mg, 0,160 mmol). La solución se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (33 mg, 41,6% de rendimiento). LCMS: tr = 2,92 min,  $[M+H^+] = 497$

**E74: 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

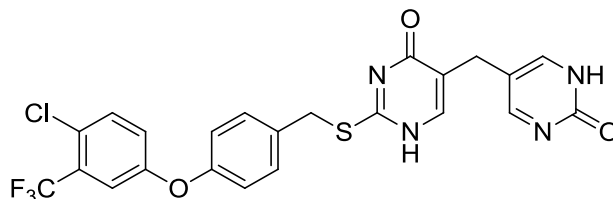
20 El mismo procedimiento que **E73** a partir de 5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona (2g, 7,99 mmol), 4-(4-(bromometil)fenoxi)-1-cloro-2-(trifluorometil)benceno (2,92 g, 7,99 mmol) y diisopropilamina (2,426 g, 23,97 mmol) en DCM (50 ml) para producir el compuesto del título (2,6 g, 58,5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 1,624 min,  $[M+H^+] = 535, 537$ .

**E75: 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

25 A una solución de 2-[[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona (300 mg, 0,561 mmol) y DIPEA (0,294 ml, 1,682 mmol) en DCM (15 ml) se añadió MeI (0,053 ml, 0,841 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de

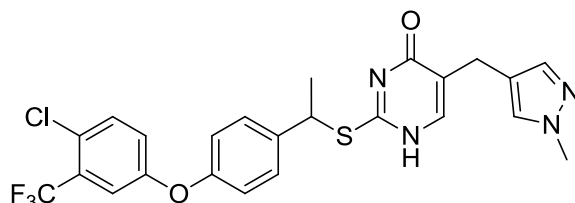
cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (100 mg, 32,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,49 min,  $[M+H]^+$  = 549

**E76: 5-[(2-[(4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil]metil]tio)-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil]metil]-2(1H)-pirimidinona**



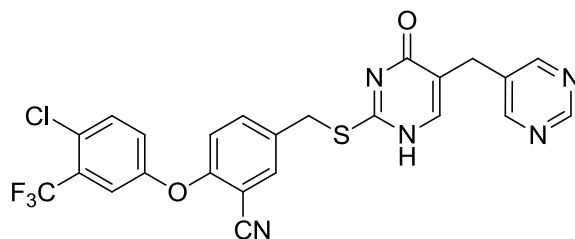
5 Una mezcla de 2-[(4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil]metil]tio)-5-[(2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona y B-bromocatecolborano (357 mg, 1,795 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (24 mg, 25,3% de rendimiento). LCMS: tr = 3,01 min,  $[M+H]^+$  = 521

10 **E77: 2-[(1-(4-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil]etil]tio)-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**



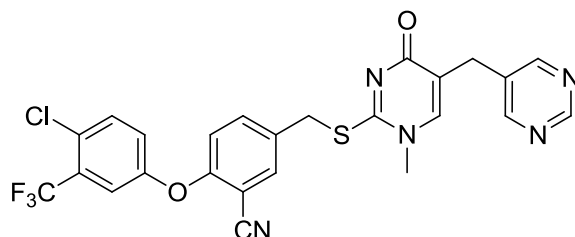
15 A una suspensión de 1-cloro-4-[4-(1-cloroetil)fenil]oxi]-2-(trifluorometil)benceno (150 mg, 0,448 mmol) y  $K_2CO_3$  (124 mg, 0,895 mmol) en DMF (3 ml) se añadió 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (99 mg, 0,448 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 15 min. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa y MDAP a continuación produjo el compuesto del título (13 mg, 5,58% de rendimiento). LCMS: tr = 3,65 min,  $[M+H]^+$  = 521

**E78: 2-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-5-[(4-oxo-5-(5-pirimidinilmetil)-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)metil]benzonitrilo**



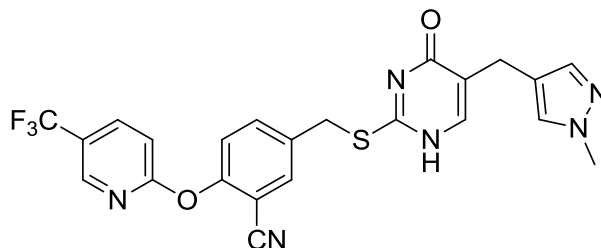
20 A una suspensión de 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (35,0 mg, 0,159 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,458 mmol) en DCM (1 ml) se añadió 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(clorometil)benzonitrilo (50 mg, 0,144 mmol). La solución se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (33 mg, 43,1% de rendimiento). LCMS: tr = 3,28 min,  $[M+H]^+$  = 531

25 **E79: 2-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-5-[(1-metil-4-oxo-5-(5-pirimidinilmetil)-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)metil]benzonitrilo**



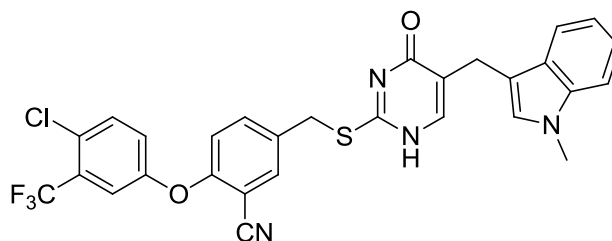
5 A una solución de 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (70 mg, 0,318 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,477 mmol) en DCM (2ml), se añadió 5-(clorometil)-2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (110 mg, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a 60°C hasta la mañana siguiente. Después de eliminar el disolvente con nitrógeno, el residuo se disolvió en MeCN (4 ml), y se añadieron NMP (1,5 ml), ZnBr<sub>2</sub> (107 mg, 0,477 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,477 mmol). La mezcla se calentó a continuación a 60°C durante 10 min. y se añadió Mel (0,020 ml, 0,318 mmol) gota a gota, a continuación se agitó a 60°C durante 1,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (24 mg, 11,49% de rendimiento). LCMS: tr = 3,20 min, [M+H<sup>+</sup>] = 544

**E80: 5-(((5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2-il)tio)metil)-2-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)benzonitrilo**



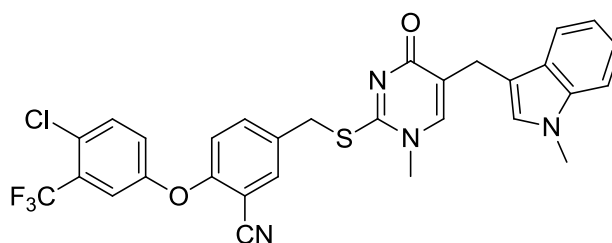
10 A una solución de 5-(clorometil)-2-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]benzonitrilo (97mg, 0,310 mmol) y 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (76 mg, 0,341 mmol) en cloroformo (2 ml) se añadió gota a gota DIPEA (0,163 ml, 0,931 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (65 mg, 42,0% de rendimiento).  
15 LCMS: tr = 2,98 min, [M+H<sup>+</sup>] = 499

**E81: 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(((5-((1-metil-1H-indol-3-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2-il)tio)-metil)benzonitrilo**

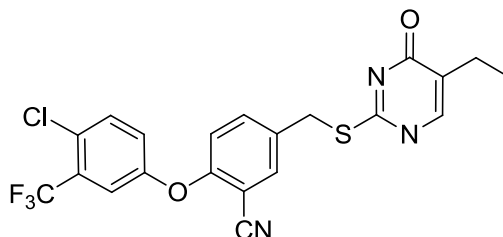


20 El mismo procedimiento que **E80** a partir de 5-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (50 mg, 0,184 mmol), 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(clorometil)benzonitrilo (77 mg, 0,221 mmol) y se añadió DIPEA (0,097 ml, 0,553 mmol) en cloroformo (2 ml) para producir el compuesto del título (76 mg, 71,0% de rendimiento). LCMS: tr = 3,99 min, [M+H<sup>+</sup>] = 581

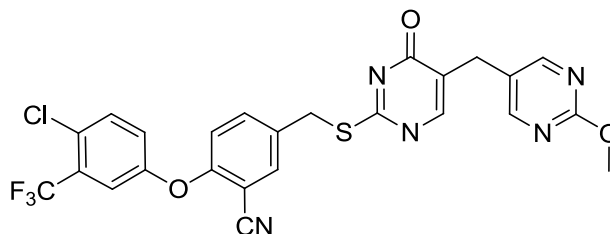
**E82: 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(((5-((1-metil-5-((1-metil-1H-indol-3-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2-il)tio)metil)benzonitrilo**



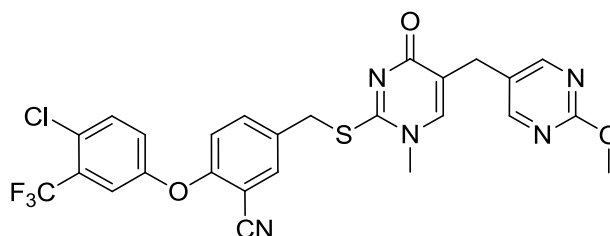
25 A una solución de 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[[5-[(1-metil-1H-indol-3-il)metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)metil]benzonitrilo (60 mg, 0,103 mmol), DIPEA (0,054 ml, 0,310 mmol) y bromuro de zinc (23,26 mg, 0,103 mmol) en cloroformo (2 ml) se añadió Mel (0,013 ml, 0,207 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (8,3 mg, 13,51% de rendimiento). LCMS: tr = 3,78 min, [M+H<sup>+</sup>] = 595  
30

**E83: 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[[5-etil-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]benzonitrilo**

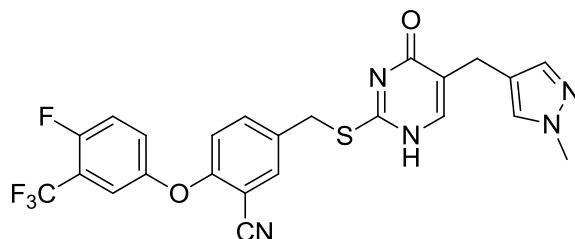
5 El mismo procedimiento que **E63** a partir de 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(clorometil)benzonitrilo (450 mg, 1,300 mmol), 5-etil-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (305 mg, 1,950 mmol) y DIPEA (0,303 ml, 1,735 mmol) en DCE (3 ml) para producir el compuesto del título (140 mg, 0,301 mmol, 23,11% de rendimiento). LCMS: tr = 3,68 min,  $[M+H^+]=466$

**E84: 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[[5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]benzonitrilo**

10 El mismo procedimiento que **E63** a partir de 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(clorometil)benzonitrilo (200 mg, 0,578 mmol), 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (174 mg, 0,693 mmol) y DIPEA (0,303 ml, 1,733 mmol) en DCE (3,0 ml), excepto que el tiempo de la reacción se prolongó hasta 1,5 h, para producir el compuesto del título (70 mg, 21,64% de rendimiento). LCMS: tr = 3,44min,  $[M+H^+]=560$

**E85: 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[[1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]benzonitrilo**

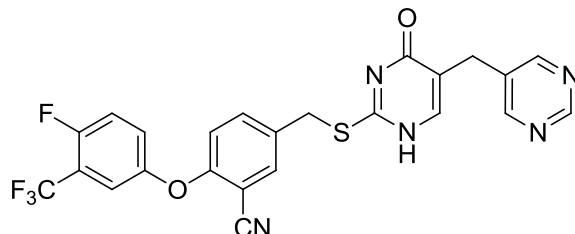
20 A una solución de 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[[5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]benzonitrilo (100 mg, 0,179 mmol) y base de Hunig (0,062 ml, 0,357 mmol) en DCM (3 ml) se añadió MeI (0,013 ml, 0,214 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente, y se inactivó con agua helada. La purificación con el uso de MDAP produjo el compuesto del título (8 mg, 7,80% de rendimiento). LCMS: tr = 3,29 min,  $[M+H^+]=575$

**E86: 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-[[5-[[1-metil-1H-pirazol-4-il]metil]-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2-il]tio]metil]benzonitrilo, sal del ácido trifluoroacético**

25 El mismo procedimiento que **E58** a partir de 5-[[1-metil-1H-pirazol-4-il]metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (234 mg, 1,054 mmol), 5-(clorometil)-2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (386 mg, 1,171 mmol) y DIPEA

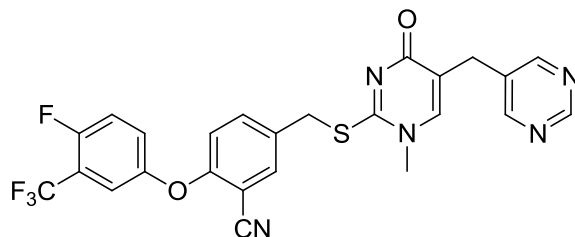
(1,022 ml, 5,85 mmol) en cloroformo (2 ml) para producir el compuesto del título (152 mg, 0,241 mmol, 20,62% de rendimiento). LCMS: tr = 3,19 min,  $[M+H]^+$  = 516

**E87: 2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-([4-oxo-5-(5-pirimidinilmetil)-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)metil)-benzonitrilo**



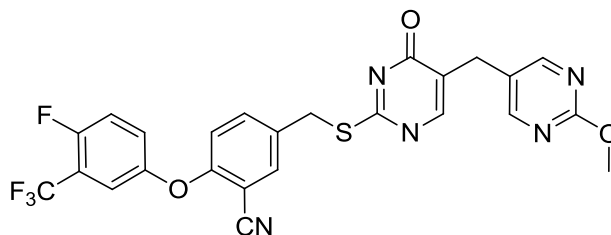
5 A una suspensión de 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (38 mg, 0,173 mmol) y DIPEA (0,079 ml, 0,455 mmol) en DCM (1 ml), se añadió 5-(clorometil)-2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (50 mg, 0,152 mmol). La solución se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (30 mg, 38,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,14 min,  $[M+H]^+$  = 514

10 **E88: 2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-([1-metil-4-oxo-5-(5-pirimidinilmetil)-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)metil)benzonitrilo**



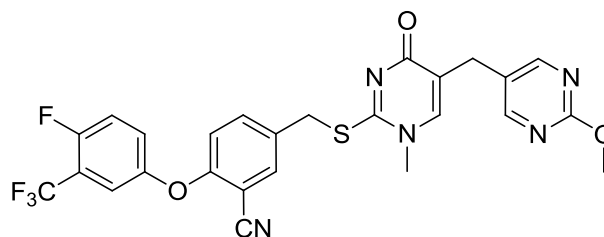
15 A una solución de 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (70 mg, 0,318 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,477 mmol) en DCM (2 ml) se añadió 5-(clorometil)-2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (105 mg, 0,318 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. Después de eliminar el disolvente con nitrógeno, el residuo se disolvió en MeCN (4 ml), y NMP (1,5 ml), y se añadieron ZnBr<sub>2</sub> (107 mg, 0,477 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,477 mmol). La mezcla se agitó a continuación a 60°C durante 10 min. y se añadió MeI (0,020 ml, 0,318 mmol) gota a gota, a continuación se agitó a 60°C durante 1,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (25 mg, 12,28% de rendimiento). LCMS: tr = 3,07 min,  $[M+H]^+$  = 528

20 **E89: 2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-([5-([2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil)-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)metil)benzonitrilo**



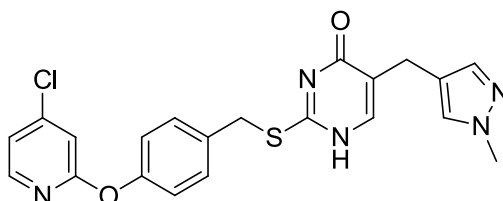
25 El mismo procedimiento que **E63** a partir de 5-(clorometil)-2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (198 mg, 0,599 mmol), 5-([2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (150 mg, 0,599 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166 mg, 1,199 mmol) en DMF (3 ml), excepto que el tiempo de la reacción se prolongó hasta 1,5 h, para producir el compuesto del título (108 mg, 33,2% de rendimiento). LCMS: tr = 3,32min,  $[M+H]^+$  = 544

**E90:** 2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[[1-(1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil)tio]metil]benzonitrilo



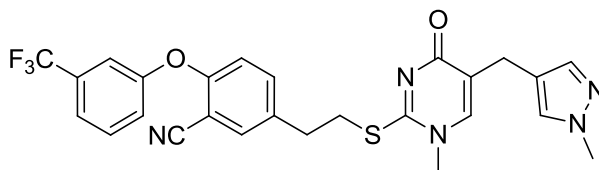
5 El mismo procedimiento que **E85** a partir de 2-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-[[1-(1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil)tio]metil]benzonitrilo (100 mg, 0,184 mmol), base de Hunig (0,064 ml, 0,368 mmol) y MeI (0,014 ml, 0,221 mmol) en DCM (4 ml) para producir el compuesto del título (8 mg, 7,80% de rendimiento). LCMS: tr = 3,29min, [M+H<sup>+</sup>] = 575

**E91:** 2-[[4-[(4-cloro-2-piridinil)oxi]fenil]metil]tio]-5-[[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona



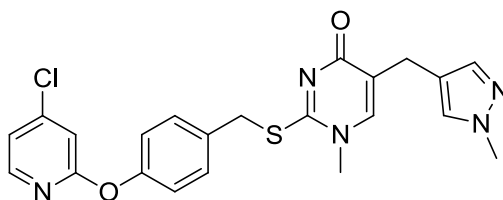
10 A una solución de 4-[(4-cloro-2-piridinil)oxi]benzaldehído (120 mg, 0,514 mmol) (el cual puede prepararse de acuerdo con procedimientos descritos en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 199847869) en metanol (2,0 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (23,32 mg, 0,616 mmol). Después de que la solución suspendida se tornó transparente, se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EA y se concentró. Luego de eliminar el disolvente, se añadió cloruro de tionilo (0,187 ml, 2,57 mmol) y DCM (2 ml), y se continuó agitando hasta la mañana siguiente. A  
15 continuación se añadió 5-[[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (114 mg, 0,514 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (132 mg, 58,4% de rendimiento). LCMS: tr = 2,84 min, [M+H<sup>+</sup>] = 440

**E92:** 5-[2-[[1-metil-5-[[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]etil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo, sal del ácido trifluoroacético



20 A una solución de 5-[2-[[1-metil-5-[[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]etil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (81 mg, 0,158 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,475 mmol) en DCM (2 ml) se añadió MeI (0,012 ml, 0,190 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (12,8 mg, 12,64% de rendimiento). LCMS: tr = 3,09 min,  
25 [M+H<sup>+</sup>] = 526

**E93:** 2-[[4-[(4-cloro-2-piridinil)oxi]fenil]metil]tio]-1-metil-5-[[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona

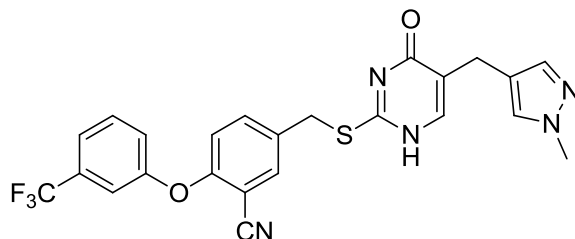


30 El mismo procedimiento que **E92** a partir de 2-[[4-[(4-cloro-2-piridinil)oxi]fenil]metil]tio]-5-[[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona (100 mg, 0,227 mmol), DIPEA (0,199 ml, 1,137 mmol) y MeI (0,017 ml, 0,273 mmol) en



DCM (2 ml) para producir el compuesto del título (17,1 mg, 0,038 mmol, 16,57% de rendimiento). LCMS: tr = 2,66 min,  $[M+H^+] = 454$

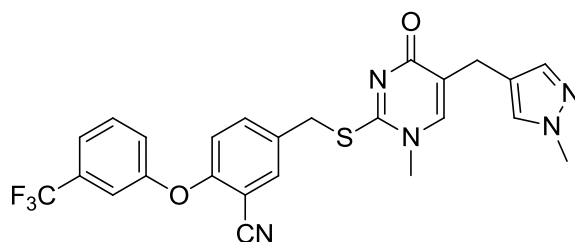
**E94:** 5-(((1-metil-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2-il)tio)metil)-2-(3-(trifluorometil)-fenoxi)benzonitrilo, sal del ácido trifluoroacético, sal del ácido trifluoroacético



5

El mismo procedimiento que **E58** a partir de 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (128 mg, 0,578 mmol), 5-(clorometil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (200 mg, 0,642 mmol) y DIPEA (0,336 ml, 1,925 mmol) en cloroformo (2 ml) para producir el compuesto del título (104 mg, 26,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,17 min,  $[M+H^+] = 498$

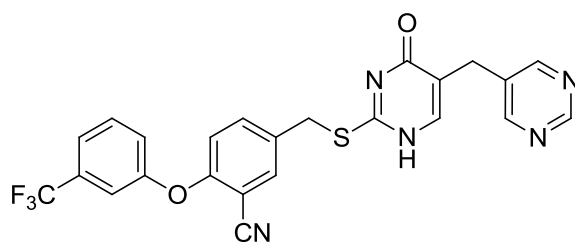
**E95:** 5-(((1-metil-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2-il)tio)metil)-2-(3-(trifluorometil)-fenoxi)benzonitrilo, sal del ácido trifluoroacético



A una solución de 5-[[5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)metil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (85 mg, 0,171 mmol) y DIPEA (0,090 ml, 0,513 mmol) en DCE (2 ml) se añadió MeI (0,021 ml, 0,342 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (35 mg, 32,7% de rendimiento). LCMS: tr = 3,03 min,  $[M+H^+] = 512$

15

**E96:** 5-([[4-oxo-5-(5-pirimidinilmetil)-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)metil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo

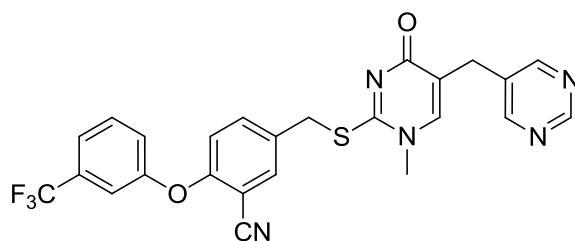


A una suspensión de 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (38,9 mg, 0,176 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,458 mmol) en DCM (1 ml) se añadió 5-(clorometil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (50 mg, 0,160 mmol). La solución se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (36 mg, 45,3% de rendimiento). LCMS: tr = 3,11 min,  $[M+H^+] = 496$

20

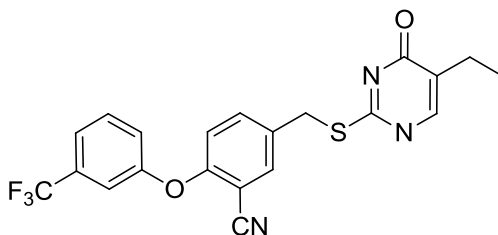
**E97:** 5-([[1-metil-4-oxo-5-(5-pirimidinilmetil)-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)metil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo

25



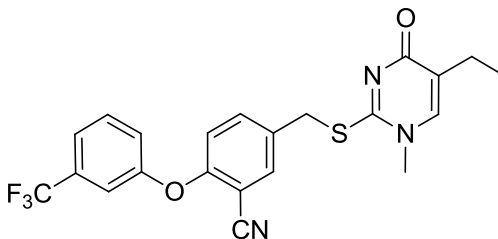
A una solución de 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (70,7 mg, 0,321 mmol) y DIPEA (0,084 ml, 0,481 mmol) en DCM (2ml) se añadió 5-(clorometil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (100 mg, 0,321 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. Después de eliminar el disolvente con nitrógeno, el residuo se disolvió en MeCN (4 ml) y NMP (1,5 ml), y se añadieron ZnBr<sub>2</sub> (107 mg, 0,477 mmol) y DIPEA (0,083 ml, 0,477 mmol). La mezcla se agitó a continuación a 60°C durante 10 min. y se añadió Mel (0,022 ml, 0,353 mmol) gota a gota, a continuación se agitó a 60°C durante 1,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (16 mg, 8,01% de rendimiento). LCMS: tr = 2,96 min, [M+H<sup>+</sup>] = 510

**E98: 5-[[5-etil-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**



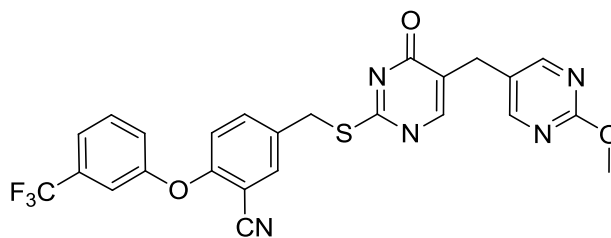
10 El mismo procedimiento que **E63** a partir de 5-(clorometil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (200 mg, 0,642 mmol), 5-etil-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (150 mg, 0,962 mmol) y DIPEA (0,280 ml, 1,603 mmol) en DCE (3,0 ml) para producir el compuesto del título (140 mg, 0,325 mmol, 50,6% de rendimiento). LCMS: tr = 3,51min, [M+H<sup>+</sup>] =432

**E99: 5-[[5-etil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**

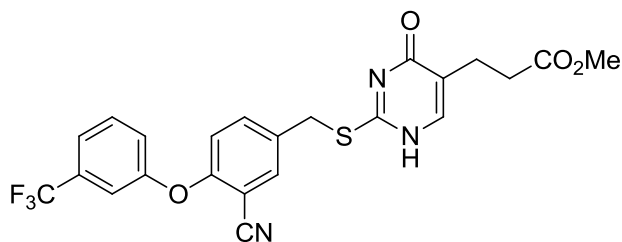


15 El mismo procedimiento que **E64** a partir de 5-[[5-etil-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (250 mg, 0,579 mmol), DIPEA (0,202 ml, 1,159 mmol) y Mel (0,054 ml, 0,869 mmol) en DCM (2 ml) para producir el compuesto del título (100 mg, 38,7% de rendimiento). LCMS: tr = 3,25min, [M+H<sup>+</sup>] =446

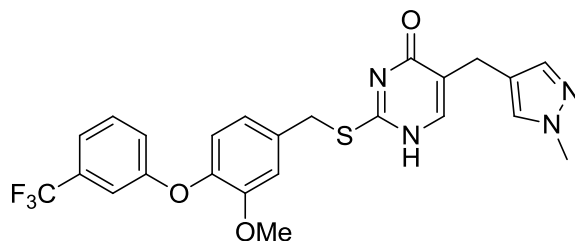
20 **E100: 5-[[5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]metil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**



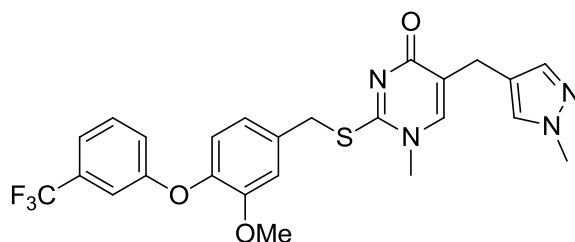
25 El mismo procedimiento que **E63** a partir de 5-(clorometil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (224 mg, 0,719 mmol), 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (150 mg, 0,599 mmol) y DIPEA (0,209 ml, 1,199 mmol) en DCE (3,0 ml), excepto que el tiempo de la reacción se prolongó hasta 1,5 h, para producir el compuesto del título (35 mg, 11,11% de rendimiento). LCMS: tr = 3,30min, [M+H<sup>+</sup>] =526

**E101: 3-(2-[[[3-ciano-4-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil)propanoato de metilo**

5 Una mezcla de 5-(clorometil)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo (286 mg, 0,919 mmol), 3-(4-oxo-2-tioxi-1,2,3,4-tetrahidro-5-pirimidinil)propanoato de metilo (164 mg, 0,765 mmol) y DIPEA (0,267 ml, 1,531 mmol) en DCE (2 ml) se calentó con un reactor de microondas a 80°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (35 mg, 9,34% de rendimiento). LCMS: tr = 3,38 min, [M+H<sup>+</sup>] = 490

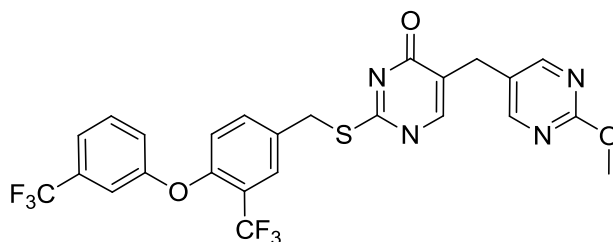
**E102: 2-((3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)bencil)tio)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

10 Una mezcla de (3-(metiloxi)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)metanol (200 mg, 0,671 mmol) y cloruro de tionilo (0,657 ml, 9,00 mmol) en cloroformo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de eliminar el disolvente y exceso de cloruro de tionilo, se añadió a la mezcla una solución de 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-tioxi-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (100 mg, 0,450 mmol) y DIPEA (0,393 ml, 2,250 mmol) en cloroformo (2 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (103 mg, 45,6% de rendimiento). LCMS: tr = 3,29 min, [M+H<sup>+</sup>] = 503

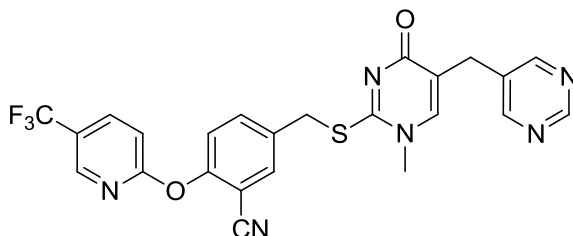
**E103: 2-((3-metoxi-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)bencil)tio)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona, sal del ácido trifluoroacético**

20 A una solución de 2-[[[3-(metiloxi)-4-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil]metil]tio]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona (72 mg, 0,143 mmol), DIPEA (0,075 ml, 0,430 mmol) y ZnBr<sub>2</sub> (32,3 mg, 0,143 mmol) en cloroformo (2 ml) se añadió MeI (0,018 ml, 0,287 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (26 mg, 0,041 mmol, 28,8% de rendimiento). LCMS: tr = 3,16 min, [M+H<sup>+</sup>] = 517

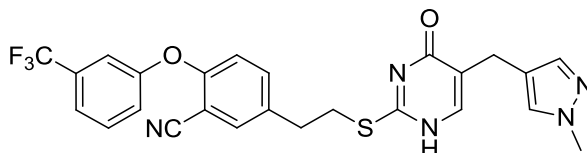
25

**E104: 5-([2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil)-2-([3-(trifluorometil)-4-([3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil]metil)tio)-4(1H)-pirimidinona**

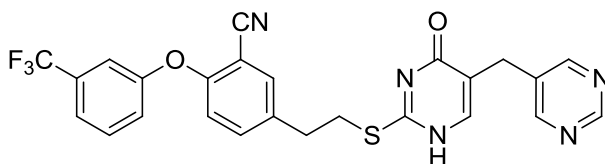
5 El mismo procedimiento que **E63** a partir de 4-(clorometil)-2-(trifluorometil)-1-([3-(trifluorometil)fenil]oxi)benzeno (425 mg, 1,199 mmol), 5-([2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (200 mg, 0,799 mmol) y DIPEA (0,279 ml, 1,598 mmol) en DCE (3,0 ml), excepto que el tiempo de la reacción se prolongó hasta 1,5 h, para producir el compuesto del título (20 mg, 4,40% de rendimiento). LCMS: tr = 3,66min, [M+H<sup>+</sup>] = 569

**E105: 5-([1-metil-4-oxo-5-(5-pirimidinilmetil)-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)metil)-2-([5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi)benzonitrilo**

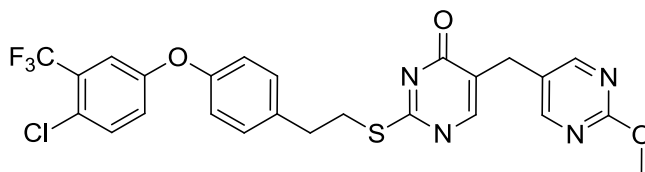
10 A una solución de 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (40 mg, 0,182 mmol) y DIPEA (0,095 ml, 0,545 mmol) en DCM (2 ml) se añadió 5-(clorometil)-2-([5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi)benzonitrilo (60 mg, 0,192 mmol). La solución se calentó a 60°C hasta la mañana siguiente. A la solución, se añadió Mel (0,017 ml, 0,272 mmol). La mezcla se agitó a rt hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (7 mg, 6,18% de rendimiento). LCMS: tr = 2,80 min, [M+H<sup>+</sup>] = 511

**E106: 5-[2-([5-([1-metil-1H-pirazol-4-il]metil)-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)etil]-2-([3-(trifluorometil)fenil]oxi)benzonitrilo**

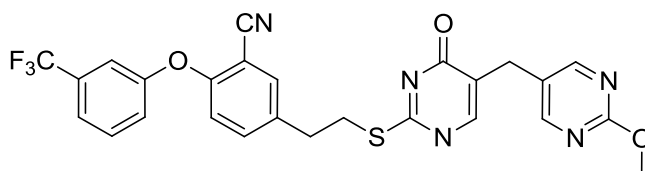
20 A una solución de 5-([1-metil-1H-pirazol-4-il]metil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (128 mg, 0,575 mmol) y 5-(2-yodoetil)-2-([3-(trifluorometil)fenil]oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,479 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIPEA (0,251 ml, 1,438 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (105 mg, 42,8% de rendimiento). LCMS: tr = 3,24 min, [M+H<sup>+</sup>] = 512

**E107: 5-(2-([4-oxo-5-(5-pirimidinilmetil)-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio)etil)-2-([3-(trifluorometil)fenil]oxi)benzonitrilo**

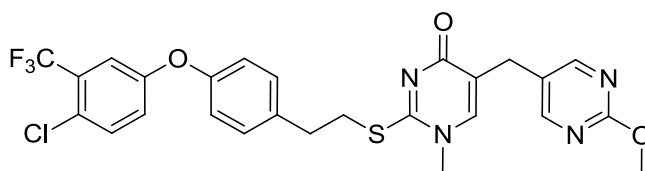
30 Una mezcla de 5-(2-yodoetil)-2-([3-(trifluorometil)fenil]oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,479 mmol), 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (116 mg, 0,527 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (133 mg, 0,959 mmol) en DMF (3 ml) se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 10 min. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (134 mg, 54,9% de rendimiento). LCMS: tr = 3,19 min, [M+H<sup>+</sup>] = 510

**E108: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]tio]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

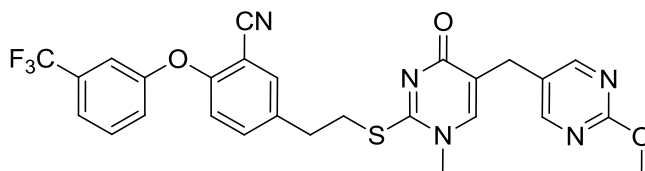
5 Una mezcla de 1-cloro-4-[[4-(2-yodoetil)fenil]oxi]-2-(trifluorometil)benzeno (400 mg, 0,938 mmol), 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (258 mg, 1,031 mmol) y  $K_2CO_3$  (259 mg, 1,875 mmol) en DMF (3 ml) se calentó con un reactor de microondas a 50°C durante 15 min. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (44 mg, 0,080 mmol, 8,55% de rendimiento). LCMS: tr = 3,76min,  $[M+H]^+$  = 549

**E109: 5-[[2-[[5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]etil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**

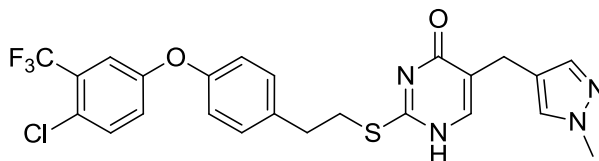
15 El mismo procedimiento que **E108** a partir de 5-(2-yodoetil)-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (200 mg, 0,479 mmol), 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (144 mg, 0,575 mmol) y  $K_2CO_3$  (133 mg, 0,959 mmol) en DMF (3 ml) para producir el compuesto del título (120 mg, 46,4% de rendimiento). LCMS: tr = 3,35min,  $[M+H]^+$  = 540

**E110: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]tio]-1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**

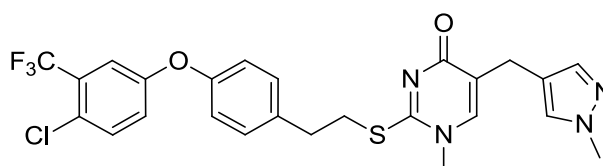
20 A una suspensión de 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]tio]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona (135 mg, 0,246 mmol) y base de Hunig (0,086 ml, 0,492 mmol) en DCM (3 ml) se añadió Mel (0,020 ml, 0,320 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y se inactivó con agua. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (20 mg, 12,01% de rendimiento). LCMS: tr = 3,60min,  $[M+H]^+$  = 563

**E111: 5-[[2-[[1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]etil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo**

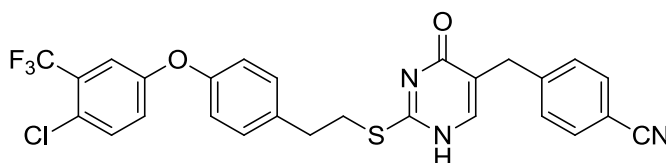
30 El mismo procedimiento que **E110** a partir de 5-[[2-[[5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]etil]-2-[[3-(trifluorometil)fenil]oxi]benzonitrilo (130 mg, 0,241 mmol), base de Hunig (0,084 ml, 0,482 mmol) y Mel (0,01959 ml, 0,313 mmol) en DCM (3 ml) para producir el compuesto del título (18 mg, 11,19% de rendimiento). LCMS: tr = 3,22min,  $[M+H]^+$  = 554

**E112: 2-((4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)tio)-5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

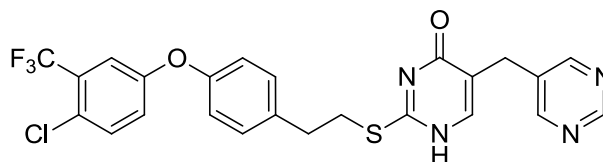
5 Una mezcla de 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (98 mg, 0,442 mmol), 4-cloro-3-(trifluorometil)fenil 4-(2-yodoetil)fenil éter (157 mg, 0,368 mmol) y DIPEA (0,193 ml, 1,104 mmol) en cloroformo (2 ml) se calentó con un reactor de microondas a 120°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (42 mg, 21,91% de rendimiento). LCMS: tr = 3,63 min, [M+H<sup>+</sup>] = 521

**E113: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]tio]-1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**

10 A una solución de 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]tio]-1-metil-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona (102 mg, 0,157 mmol) en metanol (2 ml) se añadió NaOH (0,262 ml, 0,786 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (30,5 mg, 0,057 mmol, 36,3% de rendimiento). LCMS: tr = 3,49 min, [M+H<sup>+</sup>] = 535

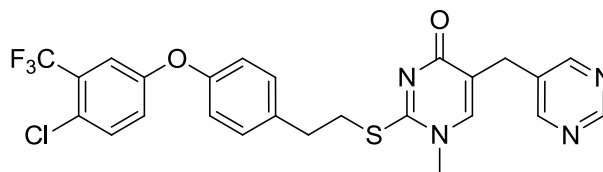
**E114: 4-[[2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]tio]-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil]metil]benzonitrilo**

20 A una suspensión de 4-[[2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]tio]-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil]metil]benzonitrilo (40 mg, 0,164 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 mg, 0,181 mmol) en acetona (5 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió 1-cloro-4-[[4-(2-yodoetil)fenil]oxi]-2-(trifluorometil)benceno (42 mg, 0,098 mmol) bajo argón. La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 80°C durante 45 min. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (321 mg, 37,4% de rendimiento). LCMS: tr = 4,07 min, [M+H<sup>+</sup>] = 542

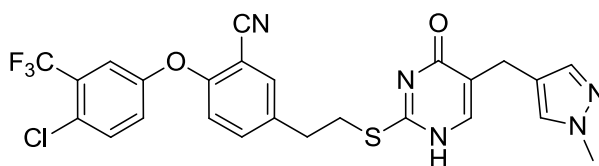
**E115: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]tio]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

25 Una mezcla de 1-cloro-4-[[4-(2-yodoetil)fenil]oxi]-2-(trifluorometil)benceno (50mg, 0,117 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32,4 mg, 0,234 mmol), y 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (26 mg, 0,118 mmol) en DMF (1 ml) se calentó con un reactor de microondas a 60°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (15 mg, 24,66% de rendimiento). LCMS: tr = 3,62 min, [M+H<sup>+</sup>] = 519

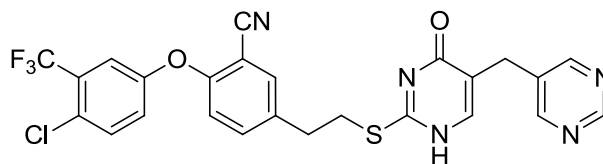
30

**E116: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]tio]-1-metil-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

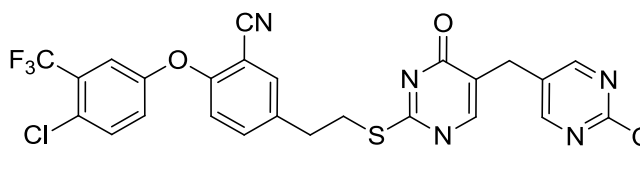
5 A la solución de 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]tio]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona (75 mg, 0,145 mmol) y DIPEA (0,08 ml, 0,458 mmol) en DCM (2 ml) se añadió MeI (0,014 ml, 0,217 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (13mg, 16,88% de rendimiento). LCMS: tr = 3,45 min, [M+H<sup>+</sup>] = 533

**E117: 2-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-(2-((5-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-oxo-1,4-dihidropirimidin-2-il)-tio)etil)benzonitrilo**

10 El mismo procedimiento que **E112** a partir de 5-[[1-metil-1H-pirazol-4-il]metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (80mg, 0,360 mmol), 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-(2-yodoetil)benzonitrilo (163 mg, 0,360 mmol) y DIPEA (0,063 ml, 0,360 mmol) en cloroformo (2 ml) para producir el compuesto del título (63 mg, 32,1% de rendimiento). LCMS: tr = 3,38 min, [M+H<sup>+</sup>] = 546

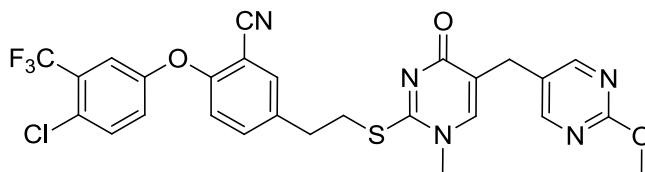
**E118: 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-(2-[[4-oxo-5-(5-pirimidinilmetil)-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]-etil)benzonitrilo**

20 Una mezcla de 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-(2-yodoetil)benzonitrilo (200 mg, 0,443 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122 mg, 0,886 mmol), y 5-(5-pirimidinilmetil)-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (107 mg, 0,487 mmol) en DMF (4 ml) se calentó con un reactor de microondas a 60°C durante 15 min. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (148 mg, 61,4% de rendimiento). LCMS: tr = 3,34 min, [M+H<sup>+</sup>] = 544

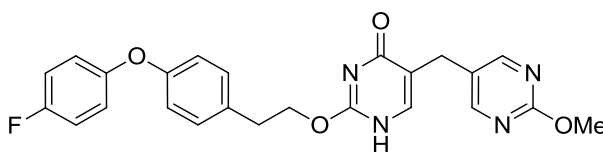
**E119: 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-(2-[[5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil]tio]etil)benzonitrilo**

25 El mismo procedimiento que **E108** a partir de 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-(2-yodoetil)benzonitrilo (62 mg, 0,137 mmol), 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-tioxo-2,3-dihidro-4(1H)-pirimidinona (37,8 mg, 0,151 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37,9 mg, 0,275 mmol) en DMF (3 ml) para producir el compuesto del título (32 mg, 40,6% de rendimiento). LCMS: tr = 3,50min, [M+H<sup>+</sup>] = 574

30

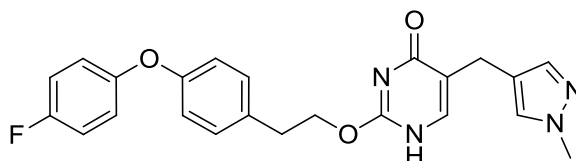
**E120: 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-{2-[(1-metil-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil)tio]etil}benzonitrilo**

5 El mismo procedimiento que **E110** a partir de 2-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-5-{2-[(5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4-oxo-1,4-dihidro-2-pirimidinil)tio]etil}benzonitrilo (130 mg, 0,226 mmol), base de Hunig (0,079 ml, 0,453 mmol) y MeI (0,01841 ml, 0,294 mmol) en DCM (3 ml) para producir el compuesto del título (32 mg, 20,13% de rendimiento), LCMS: tr = 3,38min, [M+H<sup>+</sup>] = 588

**E121: 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenetoxi)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

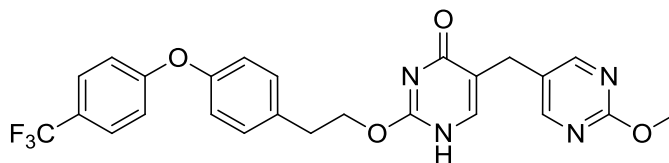
10 Una mezcla de carbamimidato de 4-(4-fluorofenoxi)fenetilo (50 mg, 0,182 mmol), 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (49,0 mg, 0,219 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (101 mg, 0,729 mmol) en NMP (2 ml) se calentó con un reactor de microondas a 135°C durante 2 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (15 mg, 18,35% de rendimiento). LCMS: tr = 3,14 min, [M+H<sup>+</sup>] = 449

15 **E122: 2-[(2-{4-[[4-fluorofenil]oxi]fenil}etil)oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona, sal del ácido trifluoroacético**



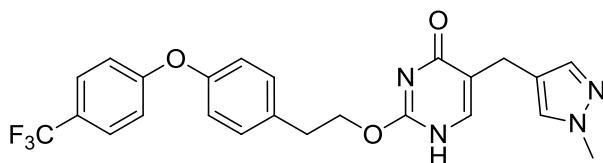
El mismo procedimiento que **E121** a partir de carbamimidato de 4-(4-fluorofenoxi)fenetilo (100mg, 0,365 mmol), 2-formil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (71,5 mg, 0,365 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (202 mg, 1,458 mmol) en NMP (2 ml) para producir el compuesto del título (17 mg, 8,72% de rendimiento). LCMS: tr = 3,02 min, [M+H<sup>+</sup>] = 421

20 **E123: 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-[[2-(4-[[4-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil}etil)oxi]-4(1H)-pirimidinona**



25 A la solución de imidocarbamato de 2-(4-[[4-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etilo (100 mg, 0,229 mmol) y 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (61,5 mg, 0,274 mmol) en NMP (1,5 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (126 mg, 0,915 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 115°C durante 4 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (10mg, 8,77% de rendimiento). LCMS: tr = 3,44 min, [M+H<sup>+</sup>] = 499

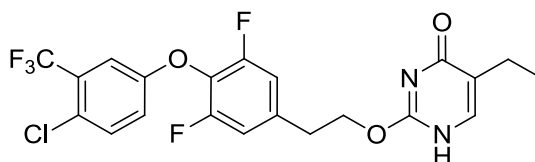
**E124: 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[[2-(4-[[4-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil}etil)oxi]-4(1H)-pirimidinona**





A la solución de imidocarbamato de 2-(4-([4-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil) (50 mg, 0,114 mmol) y 2-formil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (27 mg, 0,138 mmol) en NMP (1 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg, 0,434 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 110°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (6,8mg, 10,19% de rendimiento). LCMS: tr = 3,30 min, [M+H<sup>+</sup>] = 471

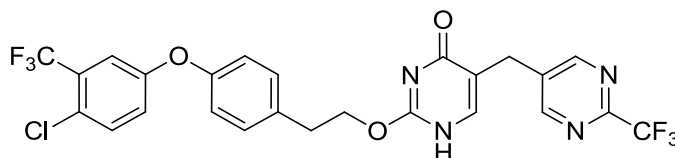
5 **E125: 2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-3,5-difluorofenil)etil]oxi)-5-etil-4(1H)-pirimidinona**



Una mezcla de imidocarbamato de 2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)-3,5-difluorofenil)etil) (250 mg, 0,459 mmol), (2Z)-2-etil-3-hidroxi-2-propenoato de etilo (132 mg, 0,918 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (127 mg, 0,918 mmol) en DMF (3 ml) se calentó con un horno de microondas a 110°C durante 1,5 h. La purificación con el uso de MDAP produjo el compuesto del título (60 mg, 27,5% de rendimiento). LCMS: tr = 3,83 min, [M+H<sup>+</sup>] = 475

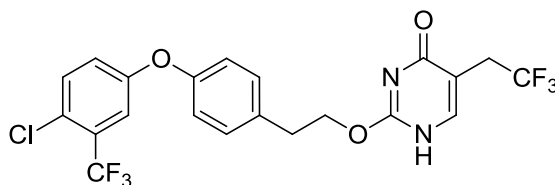
10

**E126: 2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-5-([2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]metil)-4(1H)-pirimidinona**



15 El mismo procedimiento que **E125** a partir de imidocarbamato de 2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil) (460 mg, 1,282 mmol), (2Z)-3-hidroxi-2-([2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]metil)-2-propenoato de metilo (280 mg, 1,068 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (295 mg, 2,136 mmol) en DMF (3 ml), excepto que la temperatura de la reacción fue 150°C, para producir el compuesto del título (20 mg, 0,035 mmol, 3,28% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 3,89 min, [M+H<sup>+</sup>] = 571

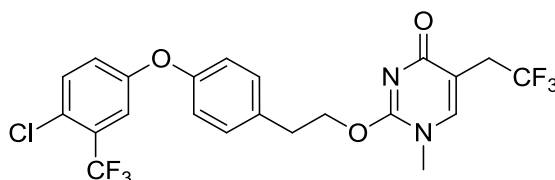
**E127: 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenetoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4(1H)-ona**



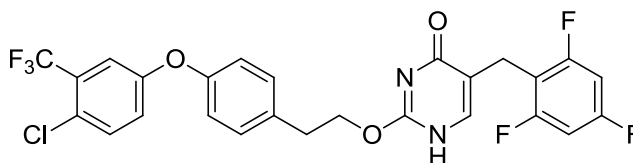
20 A una suspensión de (E)-4,4,4-trifluoro-2-(hidroximetileno)butanoato de metilo (400 mg, 2,173 mmol) y 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenetil carbamimidato, trifluorometansulfonato (552 mg, 1,086 mmol) en tolueno (25 ml) se añadió KOAc (213 mg, 2,173 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (95 mg, 17,75% de rendimiento). LCMS: tr = 3,87 min, [M+H<sup>+</sup>] = 493

25

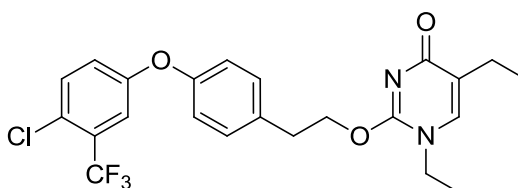
**E128: 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenetoxi)-1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4(1H)-ona**



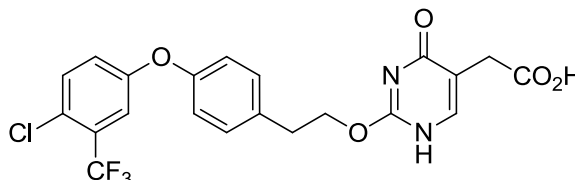
30 A una solución de 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)fenetoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4(1H)-ona (66 mg, 0,134 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0,070 ml, 0,402 mmol) y MeI (0,013 ml, 0,201 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (28 mg, 41,3% de rendimiento). LCMS: tr = 3,73 min, [M+H<sup>+</sup>] = 507

**E129: 2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-5-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]-4(1H)-pirimidinona**

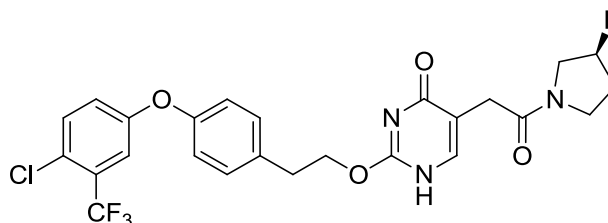
5 Una mezcla de imidocarbamato de 2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etilo (130 mg, 0,275 mmol), 2-formil-3-(2,4,6-trifluorofenil)propanoato de etilo (130 mg, 0,500 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,00 g, 6,14 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo con un aparato de Dean-Stark durante 12 h. Luego de enfriar, la mezcla se filtró a través de un taco de celite y se lavó con EA. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (9,5 mg, 6,23% de rendimiento). LCMS: tr = 4,13 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 555$

**E130: 2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-1,5-dietil-4(1H)-pirimidinona**

10 A una solución de 2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-5-etil-4(1H)-pirimidinona (60 mg, 0,137 mmol), DIPEA (0,036 ml, 0,205 mmol) en DCE (2 ml) se añadió Etl (0,013 ml, 0,164 mmol). La mezcla se calentó a 40°C durante 1 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (25 mg, 0,054 mmol, 39,2% de rendimiento). LCMS: tr = 3,80 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 467$

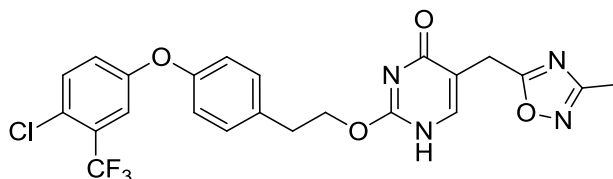
**E131: ácido (2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil)acético**

20 A una solución de (2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil)acetato de metilo (102 mg, 0,211 mmol) en etanol (8 ml) y agua (3 ml) se añadió NaOH (3M en agua) (2 ml, 6,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla se neutralizó con HCl y el disolvente se eliminó. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (66 mg, 66,6% de rendimiento). LCMS: tr = 3,29 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 469$

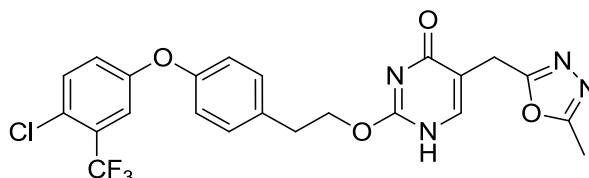
**E132: 2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-5-{2-[(3S)-3-fluoro-1-pirrolidinil]-2-oxoetil}-4(1H)-pirimidinona, sal del ácido trifluoroacético**

25 A una solución de ácido (2-([2-(4-([4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil)acético (44 mg, 0,094 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0,049 ml, 0,282 mmol) y HATU (42,8 mg, 0,113 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y a continuación se añadió (3S)-3-fluoropirrolidina hidrocloreuro (17,68 mg, 0,141 mmol). Se continuó con la agitación durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (20 mg, 32,6% de rendimiento). LCMS: tr = 3,39 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 540$

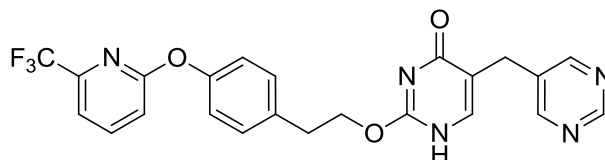
30

**E133: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-[[3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**

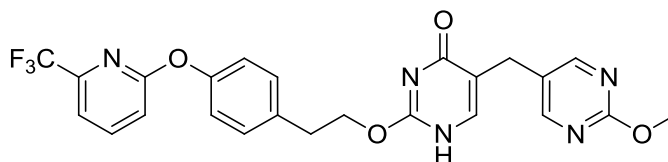
5 A una solución de ácido (2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil)acético (81 mg, 0,173 mmol) en THF (5 ml) se añadió EDC (99 mg, 0,518 mmol) y HOBt (52,9 mg, 0,346 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, a continuación se añadió acetamida oxima (19,20 mg, 0,259 mmol). Después de que se continuó con la agitación durante otros 20 min, se añadió TBAF (181 mg, 0,691 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 120°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (16 mg, 18,27% de rendimiento). LCMS: tr = 3,59 min, [M+H<sup>+</sup>] = 507

**10 E134: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-[[5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**

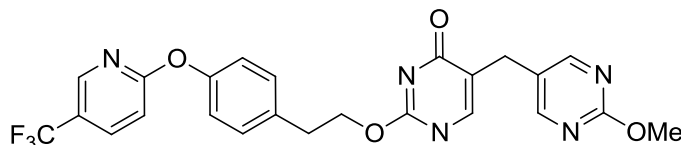
15 A una solución de N'-acetil-2-(2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-4-oxo-1,4-dihidro-5-pirimidinil)acetohidrazida (26 mg, 0,050 mmol) en THF (5 ml) se añadió reactivo de Burgess (17,71 mg, 0,074 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (10 mg, 9,8% de rendimiento). LCMS: tr = 3,38 min, [M+H<sup>+</sup>] = 507

**E135: trifluoroacetato de 5-(pirimidin-5-ilmetil)-2-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenetoxi)pirimidin-4(1H)-ona**

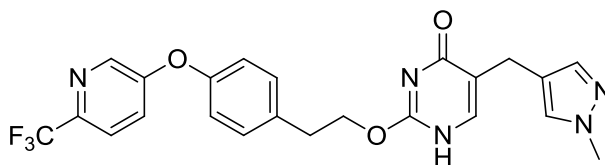
20 A la solución de 4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenetilo carbamimidato, trifluoroacetato (200 mg, 0,456 mmol) y 2-formil-3-(pirimidin-5-il)propanoato de metilo (177 mg, 0,913 mmol) en NMP (2 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (252 mg, 1,825 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 2 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (14,6 mg, 5,49% de rendimiento). LCMS: tr = 2,93 min, [M+H<sup>+</sup>] = 470

**25 E136: 5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-2-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenetoxi)pirimidin-4(1H)-ona**

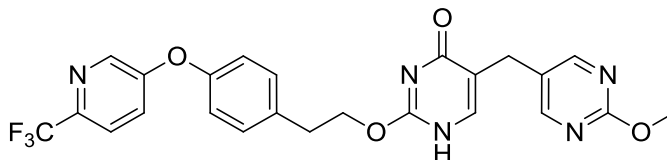
30 A la solución de 4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenetilo carbamimidato, trifluoroacetato (200 mg, 0,456 mmol) y 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (205 mg, 0,913 mmol) en NMP (3 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (252 mg, 1,825 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (14mg, 6,14% de rendimiento). LCMS: tr = 3,11 min, [M+H<sup>+</sup>] = 500

**E137: 5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenetoxi)pirimidin-4(1H)-ona**

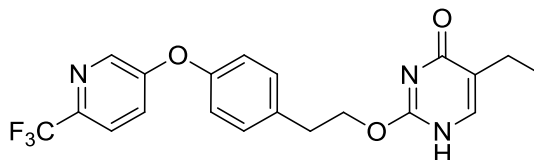
5 A la solución de 4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluoroacetato (600 mg, 1,369 mmol) y 2-formil-3-(2-metoxipirimidin-5-il)propanoato de metilo (246 mg, 1,095 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (757 mg, 5,48 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a  $80^\circ C$  durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (2 mg, 0,293 de rendimiento). LCMS: tr = 3,09 min,  $[M+H^+] = 500$

**E138: 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[[2-(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etil]oxi]-4(1H)-pirimidinona**

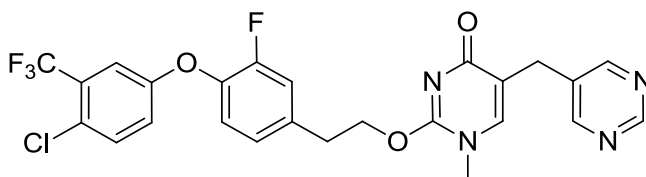
10 A la solución de imidocarbamato de 2-(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etilo (200 mg, 0,456 mmol) y 2-formil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (107 mg, 0,548 mmol) en NMP (3 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (252 mg, 1,825 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a  $130^\circ C$  durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (53 mg, 0,112 mmol, 24,64% de rendimiento). LCMS: tr = 2,92 min,  $[M+H^+] = 472$

**E139: 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-[[2-(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etil]oxi]-4(1H)-pirimidinona**

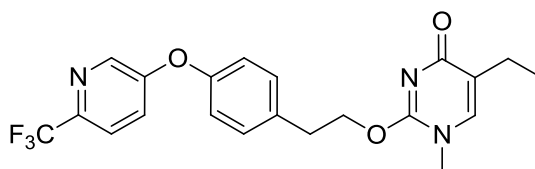
20 A la solución de imidocarbamato de 2-(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etilo (400 mg, 0,913 mmol) y 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (246 mg, 1,095 mmol) en NMP (3 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (505 mg, 3,65 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a  $130^\circ C$  durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (44 mg, 9,65% de rendimiento). LCMS: tr = 3,10 min,  $[M+H^+] = 500$

**E140: 5-etil-2-[[2-(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etil]oxi]-4(1H)-pirimidinona**

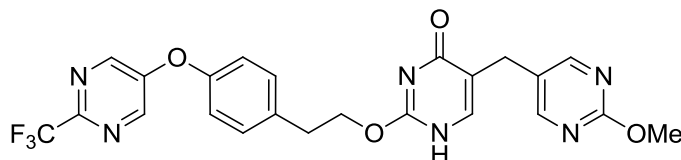
25 El mismo procedimiento que **E125** a partir de imidocarbamato de 2-(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etilo (300 mg, 0,922 mmol), (2Z)-2-etil-3-hidroxi-2-propanoato de etilo (199 mg, 1,383 mmol) y  $K_2CO_3$  (319 mg, 2,306 mmol) en DMF (3,0 ml), excepto que la temperatura de la reacción fue  $160^\circ C$ , para producir el compuesto del título (100 mg, 0,247 mmol, 26,7% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 3,28 min,  $[M+H^+] = 406$

**E141: 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-fluorofenil)etil]oxi]-1-metil-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

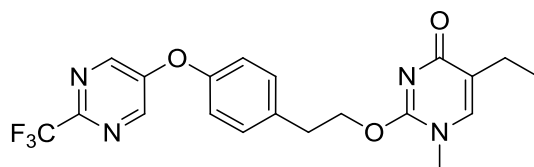
5 A una solución de 2-[[2-(4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]oxi]-3-fluorofenil)etil]oxi]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona (80 mg, 0,154 mmol) y base de Hunig (0,040 ml, 0,230 mmol) en DCM (3,0 ml) se añadió Mel (0,019 ml, 0,307 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (15 mg, 18,26% de rendimiento). LCMS: tr = 3,32 min,  $[M+H^+]$  = 535

**E142: 5-etil-1-metil-2-[[2-(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etil]oxi]-4(1H)-pirimidinona**

10 El mismo procedimiento que **E141** a partir de 5-etil-2-[[2-(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]fenil)etil]oxi]-4(1H)-pirimidinona (90 mg, 0,222 mmol), DIPEA (0,097 ml, 0,555 mmol) y Mel (0,028 ml, 0,444 mmol) en DCM (2 ml), excepto que el tiempo de la reacción fue de 3 h, para producir el compuesto del título (50 mg, 53,7% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 3,09 min,  $[M+H^+]$  = 420

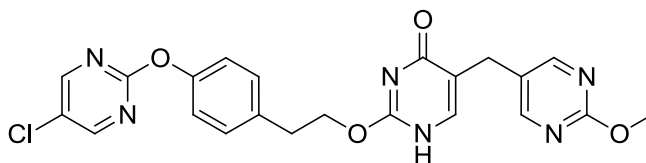
**E143: 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-[[2-(4-[[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]oxi]fenil)etil]oxi]-4(1H)-pirimidinona**

20 El mismo procedimiento que **E121** a partir de imidocarbamato de 2-(4-[[2-(trifluorometil)-5-pirimidinil]oxi]fenil)etilo (60 mg, 0,184 mmol), 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (49,5 mg, 0,221 mmol) y  $K_2CO_3$  (102 mg, 0,736 mmol) en NMP (1 ml), excepto que la temperatura fue de 130°C y el tiempo de reacción fue de 1 h, para producir el compuesto del título (2,8 mg, 5,60  $\mu$ mol, 3,04% de rendimiento). LCMS: tr = 1,29 min,  $[M+H^+]$  = 501

**E144: 5-etil-1-metil-2-(4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetoxi)pirimidin-4(1H)-ona, sal del ácido trifluoroacético**

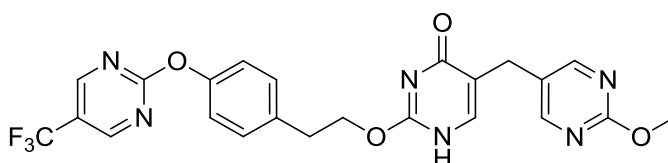
25 A una solución de 5-etil-2-(4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetoxi)pirimidin-4(1H)-ona (30 mg, 0,074 mmol) y DIPEA (0,052 ml, 0,295 mmol) en DCM (2 ml) se añadió Mel (6,00  $\mu$ L, 0,096 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (3,2 mg, 5,99  $\mu$ mol, 8,11% de rendimiento). LCMS: tr = 3,00 min,  $[M+H^+]$  = 421

**E145:** 2-(4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)fenetoxi)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona, sal del ácido trifluoroacético



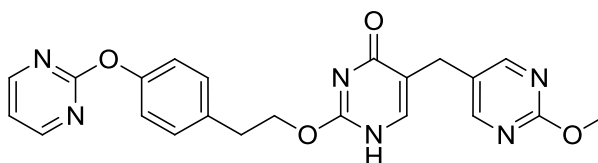
5 A una solución de 4-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluorometansulfonato (136 mg, 0,308 mmol) en DMF (5 ml) se añadió (Z)-3-hidroxi-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)acrilato de metilo (138 mg, 0,616 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (301 mg, 0,924 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (20 mg, 0,034 mmol, 11,18% de rendimiento). LCMS: tr = 2,66 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 467$

**E146:** 5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-2-(4-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)fenetoxi)pirimidin-4(1H)-ona



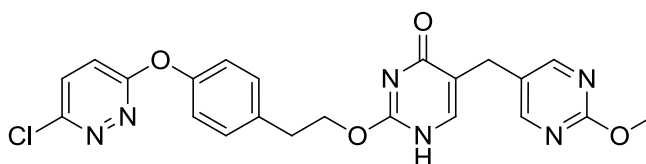
10 El mismo procedimiento que **E145** a partir de 4-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluorometansulfonato (275 mg, 0,579 mmol), (Z)-3-hidroxi-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)acrilato de metilo (259 mg, 1,157 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (565 mg, 1,736 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) para producir el compuesto del título (20 mg, 6,91% de rendimiento). LCMS: tr = 2,85 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 501$

15 **E147:** 5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)-2-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenetoxi)pirimidin-4(1H)-ona



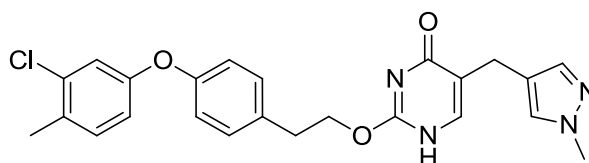
20 El mismo procedimiento que **E145** a partir de 4-(pirimidin-2-iloxi)fenetil carbamimidato, trifluorometansulfonato (307 mg, 0,754 mmol), (Z)-3-hidroxi-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)acrilato de metilo (338 mg, 1,507 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (737 mg, 2,261 mmol) en DMF (5 ml) para producir el compuesto del título (15 mg, 4,60% de rendimiento). LCMS: tr = 2,28 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 433$

**E148:** 2-(4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)fenetoxi)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona



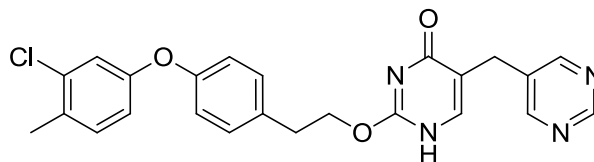
25 El mismo procedimiento que **E145** a partir de 4-((6-cloropiridazin-3-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluorometansulfonato (87,8 mg, 0,199 mmol), (Z)-3-hidroxi-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)acrilato de metilo (89 mg, 0,397 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (82 mg, 0,596 mmol) en DMF (5 ml) para producir el compuesto del título (15 mg, 16,17% de rendimiento). LCMS: tr = 2,55 min,  $[\text{M}+\text{H}^+] = 467$

**E149:** 2-[(2-{4-[(3-cloro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona



A la solución de imidocarbamato de 2-{4-[(3-cloro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil) (150 mg, 0,359 mmol) y 2-formil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (85 mg, 0,431 mmol) en NMP (2 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (198 mg, 1,436 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (24 mg, 14,82% de rendimiento). LCMS: tr = 3,35 min, [M+H<sup>+</sup>] = 451

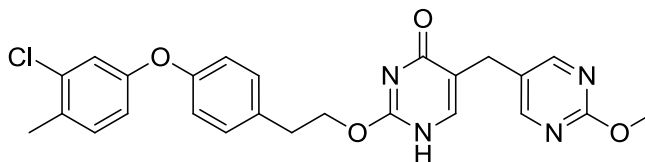
5 **E150: 2-[(2-{4-[(3-cloro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**



Preparado de un modo similar al que se describió para **E149** usando imidocarbamato de 2-{4-[(3-cloro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil) (150 mg, 0,359 mmol) y 2-formil-3-(5-pirimidinil)propanoato de metilo (84 mg, 0,431 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (198 mg, 1,436 mmol) en NMP (2 ml), para producir el compuesto del título (11 mg, 6,83% de rendimiento). LCMS: tr = 3,33 min, [M+H<sup>+</sup>] = 449

10

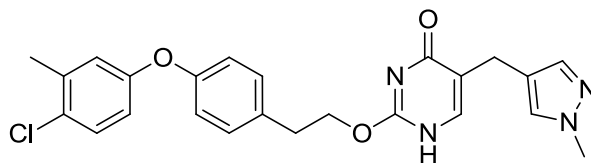
**E151: 2-[(2-{4-[(3-cloro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-4(1H)-pirimidinona**



A la solución de imidocarbamato de 2-{4-[(3-cloro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil) (150 mg, 0,359 mmol) y 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (89 mg, 0,395 mmol) en NMP (2 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (198 mg, 1,436 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (4 mg, 2,33% de rendimiento). LCMS: tr = 3,54 min, [M+H<sup>+</sup>] = 479

15

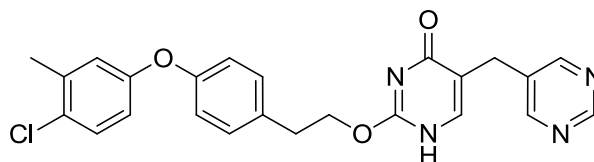
**E152: 2-[(2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**



A la solución de imidocarbamato de 2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etil) (50 mg, 0,120 mmol) y 2-formil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (30 mg, 0,153 mmol) en NMP (2 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,362 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (3 mg, 5,56% de rendimiento). LCMS: tr = 3,39 min, [M+H<sup>+</sup>] = 451

20

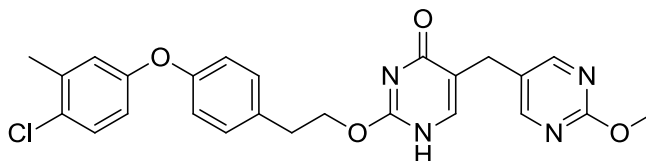
**E153: 2-[(2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona, sal del ácido trifluoroacético**



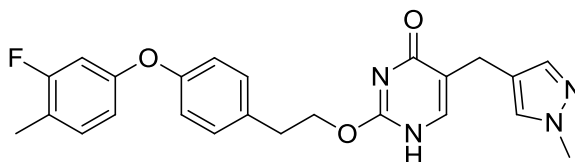
25

A la solución de imidocarbamato de 2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etil) (50 mg, 0,120 mmol) y 2-formil-3-(5-pirimidinil)propanoato de metilo (27 mg, 0,139 mmol) en NMP (1 ml), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60 mg, 0,434 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (3,7mg, 5,50% de rendimiento). LCMS: tr = 3,35 min, [M+H<sup>+</sup>] = 449

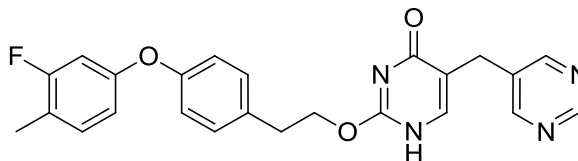
30

**E154: 2-[(2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-[(2-(metiloxi)-5-pirimidinil)metil]-4(1H)-pirimidinona**

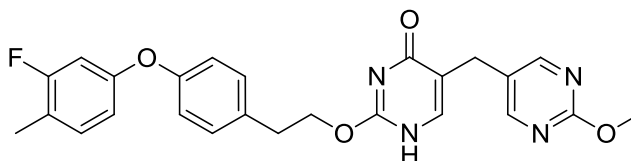
5 A la solución de imidocarbamato de 2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etilo (100 mg, 0,239 mmol) y 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (64,4 mg, 0,287 mmol) en NMP (1 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (132 mg, 0,957 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (9 mg, 7,85% de rendimiento). LCMS: tr = 3,54 min,  $[M+H^+] = 479$

**E155: 2-[(2-{4-[(3-fluoro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**

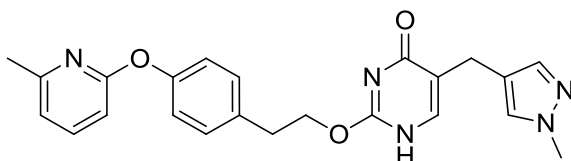
10 A la solución de imidocarbamato de 2-{4-[(3-fluoro-4-metilfenil)oxi]fenil}etilo (150 mg, 0,374 mmol) y 2-formil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (88 mg, 0,449 mmol) en NMP (2,5 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (207 mg, 1,495 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 115°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (13 mg, 8,01% de rendimiento). LCMS: tr = 3,24 min,  $[M+H^+] = 435$

**E156: 2-[(2-{4-[(3-fluoro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-(5-pirimidinilmetil)-4(1H)-pirimidinona**

15 A la solución de imidocarbamato de 2-{4-[(3-fluoro-4-metilfenil)oxi]fenil}etilo (100 mg, 0,249 mmol) y 2-formil-3-(5-pirimidinil)propanoato de metilo (58 mg, 0,299 mmol) en NMP (2 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (138 mg, 0,997 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 115°C durante 2 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (4 mg, 3,71% de rendimiento). LCMS: tr = 3,19 min,  $[M+H^+] = 433$

**E157: 2-[(2-{4-[(3-fluoro-4-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-[(2-(metiloxi)-5-pirimidinil)metil]-4(1H)-pirimidinona**

20 A la solución de imidocarbamato de 2-{4-[(3-fluoro-4-metilfenil)oxi]fenil}etilo (100 mg, 0,347 mmol) y 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (93 mg, 0,416 mmol) en NMP (1,5 ml), se añadió  $K_2CO_3$  (192 mg, 1,387 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 115°C durante 2 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (10 mg, 6,23% de rendimiento). LCMS: tr = 3,30 min,  $[M+H^+] = 463$

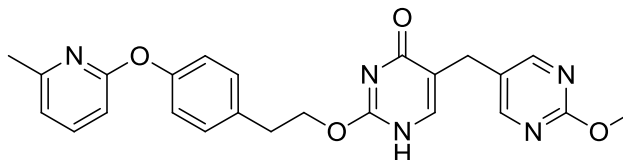
**E158: 5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[(2-{4-[(6-metil-2-piridinil)oxi]fenil}etil)oxi]-4(1H)-pirimidinona**

25 A la solución de imidocarbamato de 2-{4-[(6-metil-2-piridinil)oxi]fenil}etilo (200 mg, 0,737 mmol) y 2-formil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (174 mg, 0,885 mmol) en NMP (3 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (408 mg, 2,95 mmol). La



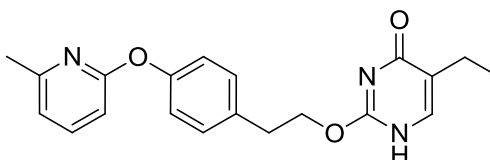
mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (22 mg, 7,15% de rendimiento). LCMS: tr = 2,38 min, [M+H<sup>+</sup>] = 418

**E159: 5-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil]-2-[[2-(4-[(6-metil-2-piridinil)oxi]fenil)etil]oxi]-4(1H)-pirimidinona**



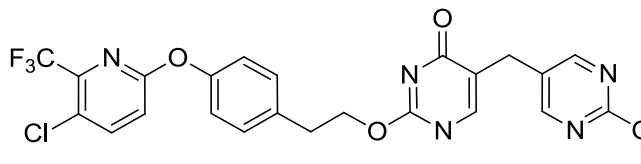
- 5 A la solución de imidocarbamato de 2-{4-[(6-metil-2-piridinil)oxi]fenil}etilo (200 mg, 0,737 mmol) y 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (182 mg, 0,811 mmol) en NMP (3 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (408 mg, 2,95 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (15 mg, 4,57% de rendimiento). LCMS: tr = 2,54 min, [M+H<sup>+</sup>] = 447

**E160: 5-etil-2-[[2-(4-[(6-metil-2-piridinil)oxi]fenil)etil]oxi]-4(1H)-pirimidinona**



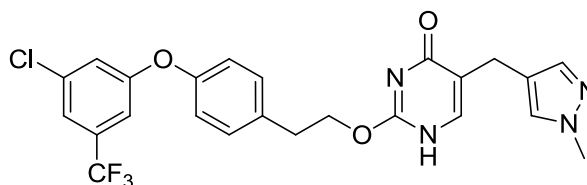
- 10 El mismo procedimiento que **E125** a partir de imidocarbamato de 2-{4-[(6-metil-2-piridinil)oxi]fenil}etilo (120 mg, 0,442 mmol), (Z)-2-etil-3-hidroxi-2-propenoato de etilo (63,8 mg, 0,442 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122 mg, 0,885 mmol) en DMF (3 ml) para producir el compuesto del título (26 mg, 12,63% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 2,66 min, [M+H<sup>+</sup>] = 466

15 **E161: 2-(4-[(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]fenetoxi)-5-[(2-metoxipirimidin-5-il)metil]pirimidin-4(1H)-ona**

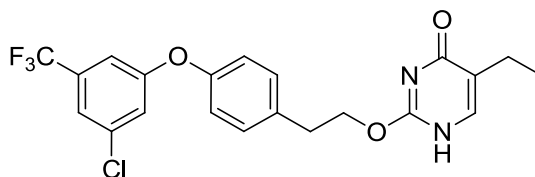


- 20 A la solución de 4-[(5-cloro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]fenetil carbamimidato, trifluoroacetato (250mg, 0,264 mmol) y 2-formil-3-(2-metoxipirimidin-5-il)propanoato de metilo (71,1 mg, 0,317 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 mg, 0,793 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 80°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (3,6 mg, 6,74 μmol, 2,55% de rendimiento). LCMS: tr = 3,31 min, [M+H<sup>+</sup>] = 534

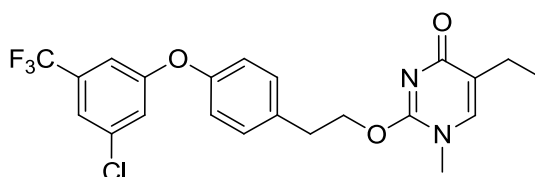
**E162: 2-[[2-(4-[[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etil]oxi]-5-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-4(1H)-pirimidinona**



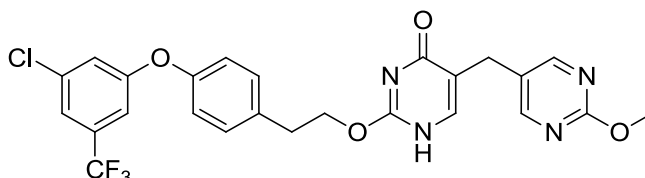
- 25 A la solución de imidocarbamato de 2-(4-[[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]oxi]fenil)etilo (200 mg, 0,424 mmol) y 2-formil-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propanoato de metilo (100 mg, 0,509 mmol) en NMP (3 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (234 mg, 1,696 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (54 mg, 25,2% de rendimiento). LCMS: tr = 3,57 min, [M+H<sup>+</sup>] = 505
- 30

**E163: 2-([2-(4-([3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-5-etil-4(1H)-pirimidinona**

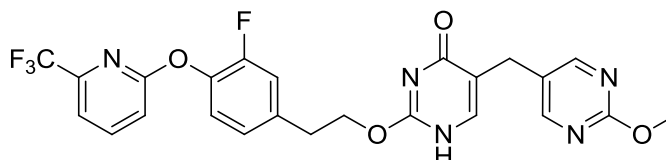
5 El mismo procedimiento que **E125** a partir de imidocarbamato de 2-(4-([3-cloro-5-(1-fluoro-1-metiletil)fenil]oxi)fenil)etilo (300 mg, 0,836 mmol), (Z)-2-etil-3-hidroxi-2-propenoato de etilo (181 mg, 1,254 mmol) y  $K_2CO_3$  (289 mg, 2,091 mmol) en DMF (3,0 ml), excepto que la temperatura de la reacción fue 130°C, para producir el compuesto del título (110 mg, 0,251 mmol, 30,0% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 3,93 min,  $[M+H^+] = 439$

**E164: 2-([2-(4-([3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-5-etil-1-metil-4(1H)-pirimidinona**

10 El mismo procedimiento que **E141** a partir de 2-([2-(4-([3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-5-etil-4(1H)-pirimidinona (100 mg, 0,228 mmol), DIPEA (0,099 ml, 0,570 mmol) y MeI (0,028 ml, 0,456 mmol) en DCM (2 ml), excepto que el tiempo de la reacción fue de 3 h, para producir el compuesto del título (18 mg, 0,032 mmol, 13,93% de rendimiento). LCMS: tr = 3,68 min,  $[M+H^+] = 453$

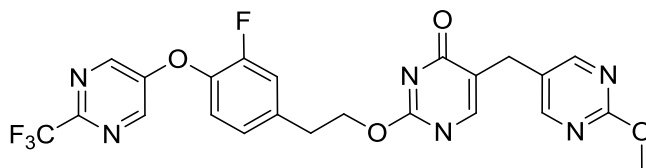
**E165: 2-([2-(4-([3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etil]oxi)-5-([2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil)-4(1H)-pirimidinona**

20 A la solución de imidocarbamato de 2-(4-([3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]oxi)fenil)etilo (230 mg, 0,488 mmol) y 2-formil-3-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]propanoato de metilo (131 mg, 0,585 mmol) en NMP (3 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (270 mg, 1,950 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 130°C durante 1 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (38 mg, 0,071 mmol, 14,63% de rendimiento). LCMS: tr = 3,68 min,  $[M+H^+] = 533$

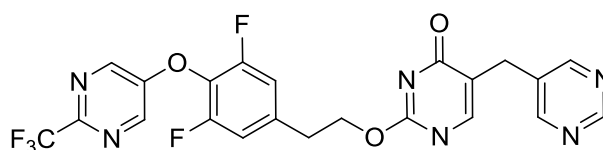
**E166: 2-([2-(3-fluoro-4-([6-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi)fenil)etil]oxi)-5-([2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil)-4(1H)-pirimidinona**

25 Una mezcla de imidocarbamato de 2-(3-fluoro-4-([6-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi)fenil)etilo (44 mg, 0,089 mmol), (2E)-3-hidroxi-2-([2-(metiloxi)-5-pirimidinil]metil)-2-propenoato de metilo (30,1 mg, 0,134 mmol) y  $K_2CO_3$  (37,1 mg, 0,268 mmol) en NMP (15 ml) se calentó con un reactor de microondas a 160°C durante 1 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (10 mg, 21,63% de rendimiento). LCMS: tr = 3,13 min,  $[M+H^+] = 518$

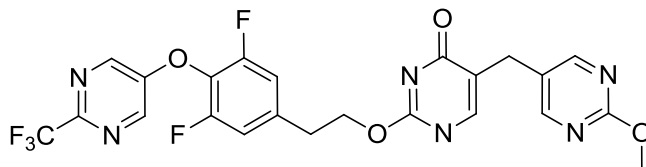
30

**E167: 2-(3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetoxi)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

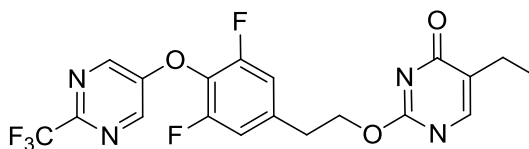
5 A la solución de 3-fluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluoroacetato (50 mg, 0,109 mmol) y 2-formil-3-(2-metoxipirimidin-5-il)propanoato de metilo (30 mg, 0,134 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (60 mg, 0,434 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 100°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (13,5 mg, 23,82% de rendimiento). LCMS: tr = 2,97 min,  $[M+H^+]$  = 519

**E168: 2-(3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetoxi)-5-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4(1H)-ona**

10 A la solución de 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluoroacetato (100mg, 0,210 mmol) y 2-formil-3-(pirimidin-5-il)propanoato de metilo (60 mg, 0,309 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (116 mg, 0,842 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 80°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (36mg, 0,071 mmol, 33,8% de rendimiento). LCMS: tr = 2,82 min,  $[M+H^+]$  = 507

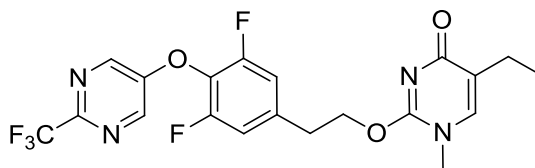
**E169: 2-(3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetoxi)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

20 A la solución de 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluoroacetato (200 mg, 0,421 mmol) y 2-formil-3-(2-metoxipirimidin-5-il)propanoato de metilo (113 mg, 0,505 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (233 mg, 1,683 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 80°C durante 0,5 h. La purificación con el uso de MDAP a continuación produjo el compuesto del título (65 mg, 28,8% de rendimiento). LCMS: tr = 3,05 min,  $[M+H^+]$  = 537

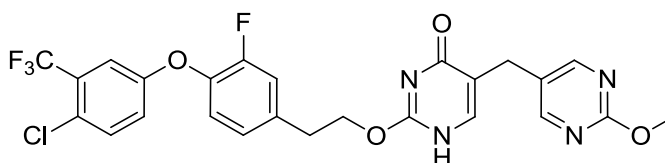
**E170: 2-(3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetoxi)-5-etilpirimidin-4(1H)-ona**

25 A la solución de 3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetil carbamimidato, trifluoroacetato (50 mg, 0,105 mmol) y 2-formilbutanoato de metilo (17 mg, 0,131 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (58,2 mg, 0,421 mmol). La mezcla se calentó con un reactor de microondas a 80°C durante 1 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (14,6 mg, 31,4% de rendimiento).

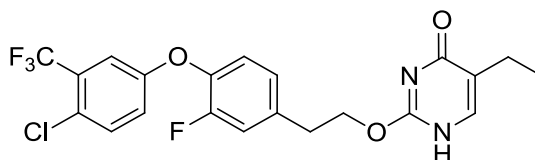
30 LCMS: tr = 3,15 min,  $[M+H^+]$  = 443

**E171: 2-(3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetoxi)-5-etil-1-metilpirimidin-4(1H)-ona**

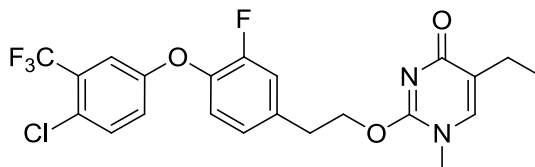
5 A la solución de 2-(3,5-difluoro-4-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi)fenetoxi)-5-etilpirimidin-4(1H)-ona (30 mg, 0,068 mmol) y DIPEA (0,03 ml, 0,172 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió MeI (0,025 ml, 0,407 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa a continuación produjo el compuesto del título (12 mg, 0,026 mmol, 38,8% de rendimiento). LCMS: tr = 3,10 min, [M+H<sup>+</sup>] = 457

**E172: 2-{{2-(4-{{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}oxi}-3-fluorofenil)etil}oxi}-5-{{2-(metiloxi)-5-pirimidinil}metil}-4(1H)-pirimidinona**

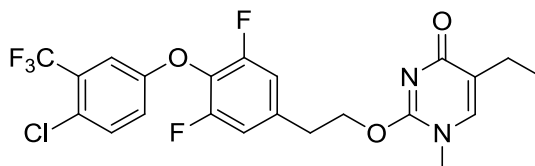
10 Una mezcla de imidocarbamato de 2-(4-{{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}oxi}-3-fluorofenil)etilo (200 mg, 0,380 mmol), (2Z)-3-hidroxi-2-{{2-(metiloxi)-5-pirimidinil}metil}-2-propenoato de metilo (170 mg, 0,759 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115 mg, 0,835 mmol) en NMP (5 ml) se calentó con un horno de microondas a 160°C durante 1,5 h. La purificación con el uso de cromatografía flash de fase reversa produjo el compuesto del título (32 mg, 0,055 mmol, 14,54% de rendimiento). LCMS: tr = 3,53 min, [M+H<sup>+</sup>] = 551

**E173: 2-{{2-(4-{{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}oxi}-3-fluorofenil)etil}oxi}-5-etil-4(1H)-pirimidinona**

20 El mismo procedimiento que **E125** a partir de imidocarbamato de 2-(4-{{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}oxi}-3-fluorofenil)etilo (250 mg, 0,664 mmol), (2Z)-2-etil-3-hidroxi-2-propenoato de etilo (191 mg, 1,327 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (183 mg, 1,327 mmol) en DMF (3 ml) para producir el compuesto del título (60 mg, 0,131 mmol, 19,79% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 3,80 min, [M+H<sup>+</sup>] = 457

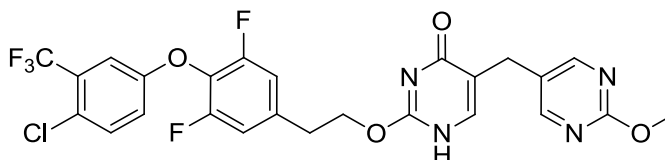
**E174: 2-{{2-(4-{{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}oxi}-3-fluorofenil)etil}oxi}-5-etil-1-metil-4(1H)-pirimidinona**

25 El mismo procedimiento que **E141** a partir de 2-{{2-(4-{{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}oxi}-3-fluorofenil)etil}oxi}-5-etil-4(1H)-pirimidinona (60 mg, 0,131 mmol), DIPEA (0,046 ml, 0,263 mmol) y MeI (0,012 ml, 0,197 mmol) en DCM (2 ml), excepto que el tiempo de la reacción fue de 3 h, para producir el compuesto del título (13 mg, 0,022 mmol, 16,92% de rendimiento). LCMS: tr = 3,59 min, [M+H<sup>+</sup>] = 471

**E175: 2-{{2-(4-{{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}oxi}-3,5-difluorofenil)etil}oxi}-5-etil-1-metil-4(1H)-pirimidinona**

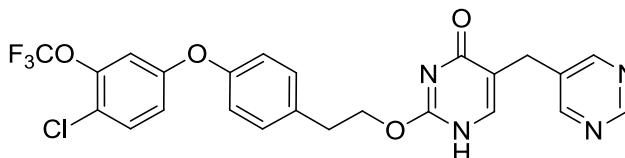
El mismo procedimiento que **E141** a partir de 2-{{2-(4-{{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}oxi}-3,5-difluorofenil)etil}oxi}-5-etil-4(1H)-pirimidinona (60 mg, 0,126 mmol), DIPEA (0,044 ml, 0,253 mmol) y MeI (0,012 ml, 0,190 mmol) en DCM (2 ml), excepto que el tiempo de la reacción fue de 3 h, para producir el compuesto del título (11 mg, 0,018 mmol, 14,44% de rendimiento). LCMS: tr = 3,62 min, [M+H<sup>+</sup>] = 489

5 **E176: 2-{{2-(4-{{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}oxi}-3,5-difluorofenil)etil}oxi}-5-{{2-(metiloxi)-5-pirimidinil}metil}-4(1H)-pirimidinona**



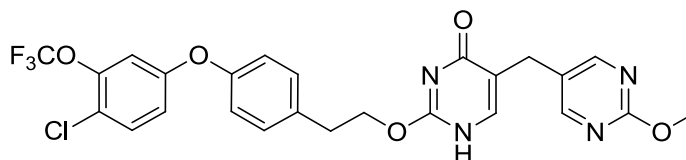
10 El mismo procedimiento que **E125** a partir de imidocarbamato de 2-(4-{{4-cloro-3-(trifluorometil)fenil}oxi}-3,5-difluorofenil)etil (143 mg, 0,362 mmol), (2Z)-3-hidroxi-2-{{2-(metiloxi)-5-pirimidinil}metil}-2-propenoato de etilo (129 mg, 0,543 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (125 mg, 0,906 mmol) en DMF (3 ml), excepto que la temperatura de la reacción fue 130°C, para producir el compuesto del título (31 mg, 0,054 mmol, 15,04% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 3,61 min, [M+H<sup>+</sup>] = 569

**E177: 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenetoxi)-5-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4(1H)-ona**



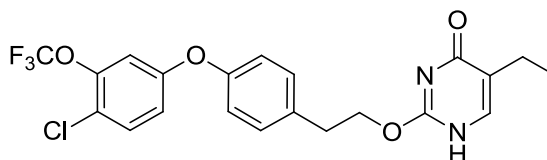
15 Una mezcla de 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenetil carbamimidato (80mg, 0,213 mmol), (Z)-3-hidroxi-2-(pirimidin-5-ilmetil)acrilato de metilo (124 mg, 0,640 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (174 mg, 0,534 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó con un horno microondas a 110°C durante 2 h. Luego de enfriar, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó a través de cromatografía flash de fase reversa para producir el compuesto del título (48 mg, 0,093 mmol, 43,3% de rendimiento). LCMS: tr = 3,48 min, [M+H<sup>+</sup>] = 519

20 **E178: 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenetoxi)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

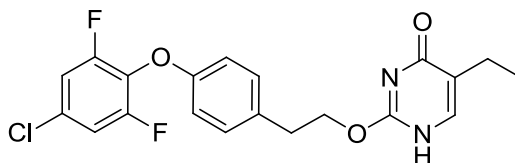


25 El mismo procedimiento que **E177** a partir de 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenetil carbamimidato (100 mg, 0,267 mmol), (Z)-2-(hidroximetil)butanoato de metilo (180 mg, 0,803 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (260 mg, 0,798 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), excepto que la temperatura de la reacción fue 120°C y el tiempo fue de 4 h, para producir el compuesto del título (28 mg, 0,042 mmol, 15,83% de rendimiento). LCMS: tr = 3,63 min, [M+H<sup>+</sup>] = 549

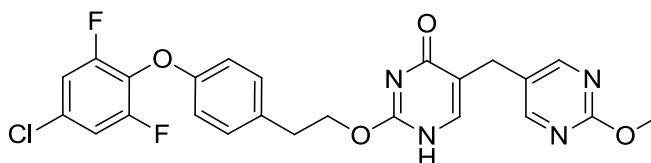
**E179: 2-(4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenetoxi)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**



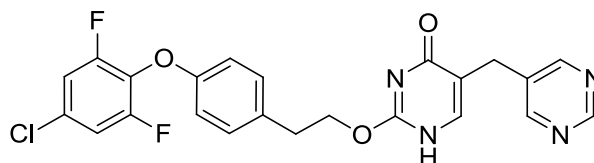
30 El mismo procedimiento que **E177** a partir de 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)fenetilcarbamimidato (35 mg, 0,093 mmol), (Z)-2-(hidroximetil)butanoato de metilo (24,31 mg, 0,187 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60,9 mg, 0,187 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), excepto que la temperatura de la reacción fue 100°C y el tiempo fue de 1,5 h, para producir el compuesto del título (22 mg, 0,039 mmol, 41,4% de rendimiento). LCMS: tr = 3,85 min, [M+H<sup>+</sup>] = 455

**E180: 2-(4-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)fenetoxi)-5-etilpirimidin-4(1H)-ona**

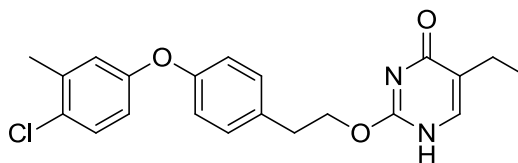
- 5 El mismo procedimiento que **E177** a partir de 4-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)fenetil carbamimidato, sal del ácido trifluorometansulfónico (200 mg, 0,419 mmol), de (Z)-2-(hidroximetil)butanoato de metilo (110 mg, 0,845 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (280 mg, 0,859 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), excepto que la temperatura de la reacción fue 100°C, para producir el compuesto del título (56 mg, 0,138 mmol, 32,8% de rendimiento). LCMS: tr = 3,61 min, [M+H<sup>+</sup>] = 407

**E181: 2-(4-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)fenetoxi)-5-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)pirimidin-4(1H)-ona**

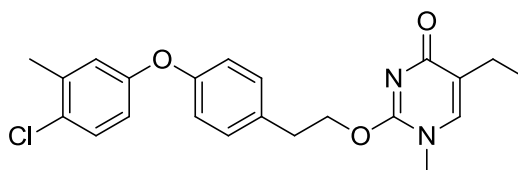
- 10 El mismo procedimiento que **E177** a partir de 4-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)fenetil carbamimidato, sal del ácido trifluorometansulfónico (100 mg, 0,210 mmol), (Z)-3-hidroxi-2-((2-metoxipirimidin-5-il)metil)acrilato de metilo (100 mg, 0,446 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140 mg, 0,430 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) para producir el compuesto del título (60 mg, 0,120 mmol, 57,1% de rendimiento). LCMS: tr = 3,39 min, [M+H<sup>+</sup>] = 501

**E182: 2-(4-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)fenetoxi)-5-(pirimidin-5-ilmetil)pirimidin-4(1H)-ona**

- 15 El mismo procedimiento que **E177** a partir de 4-(4-cloro-2,6-difluorofenoxi)fenetil carbamimidato, sal del ácido trifluorometansulfónico (100 mg, 0,210 mmol), (Z)-3-hidroxi-2-(pirimidin-5-ilmetil)acrilato de metilo (85 mg, 0,438 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140 mg, 0,430 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) para producir el compuesto del título (48 mg, 0,102 mmol, 48,6% de rendimiento). LCMS: tr = 3,20 min, [M+H<sup>+</sup>] = 471

**E183: 2-[(2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-etil-4(1H)-pirimidinona**

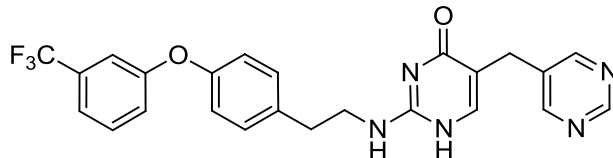
- 20 Una mezcla de imidocarbamato de 2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etilo (130 mg, 0,427 mmol), (2Z)-2-etil-3-hidroxi-2-propenoato de etilo (123 mg, 0,853 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (118 mg, 0,853 mmol) en DMF (3 ml) se calentó con un horno de microondas a 110°C durante 1,5 h. Luego de enfriar, la mezcla se filtró y se purificó a través de MDAP para producir el compuesto del título (50 mg, 30,5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: tr = 3,80 min, [M+H<sup>+</sup>] = 385
- 25

**E184: 2-[(2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-etil-1-metil-4(1H)-pirimidinona**

A una solución mezcla de 2-[(2-{4-[(4-cloro-3-metilfenil)oxi]fenil}etil)oxi]-5-etil-4(1H)-pirimidinona (30 mg, 0,078 mmol) y DIPEA (0,027 ml, 0,156 mmol) en DCM (2 ml) se añadió MeI (9,75 µL, 0,156 mmol). La mezcla se agitó a

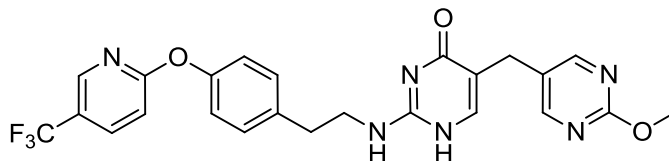
temperatura ambiente durante 3 h, y se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron a través de MDAP para producir el compuesto del título (8 mg, 25,7% de rendimiento) como un aceite. LCMS: tr = 3,56 min, [M+H]<sup>+</sup> = 399

**E185: 5-Pirimidin-5-ilmetil-2-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-1H-pirimidin-4-ona**



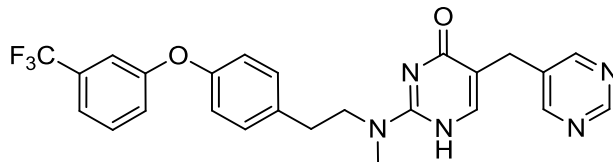
5 Se disolvieron 2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (40 mg, 0,171 mmol, 1 eq) y 2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (53 mg, 0,188 mmol, 1,1 eq) en etanol anhidro (300 µl) y se agitó a 120°C durante 6 h. El etanol se evaporó durante la reacción y en la mezcla se añadió piridina (300 µl) y la reacción se agitó durante 3 h. Se evaporó la piridina y se añadió 0,5 ml de EtOH. Se formó el precipitado y fue el material de partida. 10 La solución madre se evaporó y se purificó a través de Biotage SP-1 Snap Si 10 g en el gradiente de MeOH en DCM: 1% para 1 CV, 1 – 5% para 18 CV; 5 – 10% para 20 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado que no fue lo suficientemente puro y se envió a purificación por HPLC/MS. Después de la purificación por HPLC/MS las fracciones combinadas del producto deseado se recolectaron y se liofilizaron para obtener 5-pirimidin-5-ilmetil-2-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-1H-pirimidin-4-ona (0,0087 mmol; rendimiento: 5,1%, HPLC-MS/UV: [M+H]<sup>+</sup>=468,45; tr: 10,90 min; pureza: 94,9%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm 2,78 (t, J = 7,17 Hz, 2H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 6,99 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,44 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,56 (s, J = 7,92 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,94 (s, 1H)

**E186: 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-{2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)fenil]-etilamino}-1H-pirimidin-4-ona**



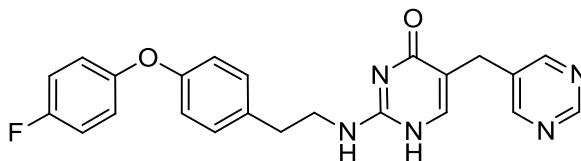
25 Se disolvieron 2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]etilamina (0,246 mmol, 1,3 eq) y 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,189 mmol, 1 eq) en etanol anhidro (300 µL) y se agitó a 125°C durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó por sistema Waters Mass Direct Autopurification dando 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-{2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)fenil]-etilamino}-1H-pirimidin-4-ona (0,090 mmol; rendimiento: 36%, HPLC-MS/UV: [M+H]<sup>+</sup>=499,34; tr: 10,40 min; pureza: 94%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ/ppm 2,93 (t, J = 7,05, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,58-3,74 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 5,31 (br.s., 1H), 6,98- 7,13 (m, 3H), 7,22- 7,32 (m, 2H), 7,61- 7,67 (m, 1H), 7,89 (dd, J = 8,50, J = 2,64, 1H), 8,38 (m, 1H)

**E187: 2-(Metil-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-amino)-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**

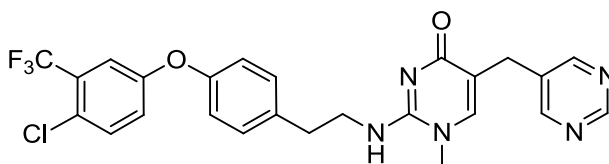


30 Se disolvieron 2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (30 mg, 0,128 mmol, 1 eq) y metil-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-amina (56,7 mg, 0,192 mmol, 1,5 eq) en etanol anhidro (300 µl) y se agitó a 125°C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se evaporó y el producto en bruto se envió a purificación por HPLC/MS. Después de la purificación por HPLC/MS las fracciones combinadas del producto deseado se recolectaron y se liofilizaron para obtener 2-(metil-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-amino)-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,069 mmol; rendimiento: 54%, HPLC-MS/UV: [M+H]<sup>+</sup>=482,48; tr: 11,27 min; pureza: 96%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ/ppm 2,80 (t, J = 6,68 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,69 (t, J = 7,09 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,76 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,45 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 7,75 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,10 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,95 (s, 1H)

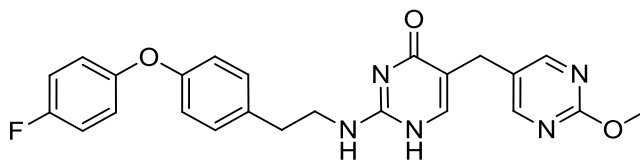
40

**E188: 2-{2-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]-etilamino}-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**

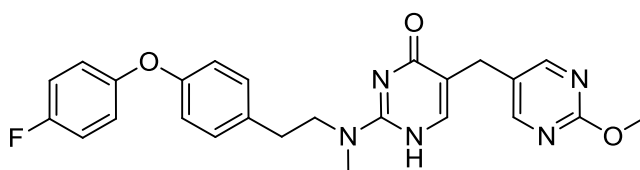
Se disolvieron 2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (30 mg, 0,128 mmol, 1 eq) y 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etilamina (44,4 mg, 0,192 mmol, 1,5 eq) en etanol anhidro (300  $\mu$ l) y se agitó a 125°C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se evaporó y el producto en bruto se envió a purificación por HPLC/MS. Después de la purificación por HPLC/MS las fracciones combinadas del producto deseado se recolectaron y se liofilizaron para obtener 2-{2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etilamino}-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,068 mmol; rendimiento: 53,1%, HPLC-MS/UV:  $[M+H]^+$ =418,45; tr: 9,78 min; pureza: 98%).  $^1H$  RMN (300 MHz; DMSO-d6)  $\delta/ppm$  2,75 (t,  $J = 7,50$  Hz, 2H), 3,39-3,49 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 6,46 (br.s, 1H), 6,90 (d,  $J = 8,57$  Hz, 2H), 6,97-7,05 (m 2H), 7,15-7,25 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 10,92 (br.s., 1H)

**E189: 2-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-1-metil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**

Se disolvieron 2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (18,6 mg, 0,079 mmol, 1 eq) y 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (39,3 mg, 0,119 mmol, 1,5 eq) en etanol anhidro (300  $\mu$ l) y se agitó a 125°C durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo en bruto se purificó por medio de Biotage SP-1 Snap Si 10 g; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 1% para 1 CV a continuación a partir de 1-5% para 20 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado que no fue lo suficientemente puro y se envió a purificación por HPLC/MS. Después de la purificación por HPLC/MS las fracciones combinadas del producto deseado se recolectaron y se liofilizaron para obtener 2-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-1-metil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,0095 mmol; rendimiento: 10%, HPLC-MS/UV:  $[M+H]^+$ =516,93; tr: 11,49 min; pureza: 96%).  $^1H$  RMN (300 MHz; DMSO-d6)  $\delta/ppm$  2,82 (t,  $J = 8,17$  Hz, 2H), 3,40-3,52 (m, 4H), 6,92 (m, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,59$  Hz, 2H), 7,22 (dd,  $J = 9,11$ ,  $J = 2,72$ , 1H), 7,28 (d,  $J = 8,29$ , 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,67 (d,  $J = 8,84$ , 1H), 8,67 (s, 2H), 8,97 (s, 1H)

**E190: 2-{2-[4-(4-fluoro-fenoxi)fenil]-etilamino}-5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**

Se disolvieron 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]etilamina (0,216 mmol, 1 eq) y 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,108 mmol, 0,5 eq) en etanol anhidro (300  $\mu$ l) y se agitó a 125°C durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó por Sistema Waters Mass Direct Autopurification dando 2-{2-[4-(4-fluoro-fenoxi)fenil]-etilamino}-5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (0,090 mmol; rendimiento: 18%, HPLC-MS/UV:  $[M+H]^+$ =448,34; tr: 10,25 min; pureza: 94%).  $^1H$  RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta/ppm$  2,88 (t,  $J = 7,17$ , 2H), 3,51 (s, 2H), 3,55-3,67 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,11 (br.s., 1H), 6,87- 7,05 (m, 5H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,39 (s, 1H)

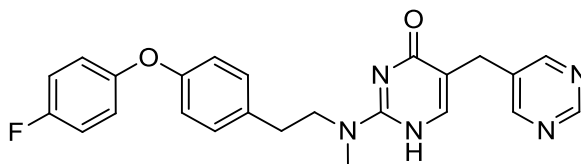
**E191: 2-({2-[4-(4-fluoro-fenoxi)fenil]-etil}-metil-amino)-5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**

Se disolvieron 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]etilamina (0,204 mmol, 1eq) y 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,082 mmol, 0,4 eq) en etanol anhidro (200  $\mu$ l) y se agitó a 125°C durante 16 horas. Se evaporó



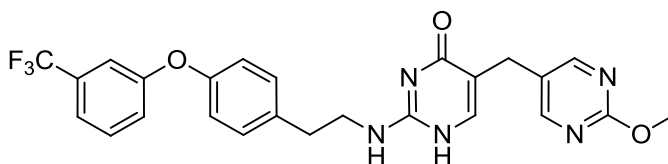
el disolvente y el producto en bruto se purificó por Sistema Waters Mass Direct Autopurification dando 2-({2-[4-(4-fluoro-fenoxi)fenil]-etil}-metil-amino)-5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (0,039 mmol, rendimiento: 19%, HPLC-MS/UV:  $[M+H]^+=462,24$ ; tr: 10,59 min; pureza: 99%).  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,85 (t,  $J = 7,17$ , 2H), 2,98 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,73 (t,  $J = 6,72$ , 2H), 3,95 (s, 3H), 6,85- 7,05 (m, 5H), 7,11-7,17 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,09 (br.s., 1H)

**E192: 2-{2-[4-(4-fluoro-fenoxi)fenil]-etil-metil-amino)-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**



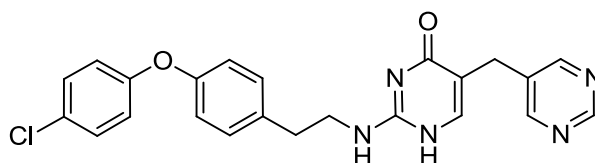
Se disolvieron 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etil-metilamina (0,204 mmol, 1 eq) y 2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,082 mmol, 0,4 eq) en etanol anhidro (200  $\mu$ L) y se agitó a 125°C durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 25; 25 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-10% en 30CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 2-{2-[4-(4-fluoro-fenoxi)fenil]-etil-metil-amino)-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,042 mmol, rendimiento: 20%, HPLC-MS/UV:  $[M+H]^+=432,14$ ; tr: 10,14 min; pureza: 97%).  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,89 (t,  $J = 7,17$ , 2H), 3,59 (s, 2H), 3,69-3,77 (m, 2H), 6,86-7,05 (m, 5H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,02-9,05 (m, 1H), 9,95 (br.s., 1H)

**E193: 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)fenil]-etil-amino)-1H-pirimidin-4-ona**

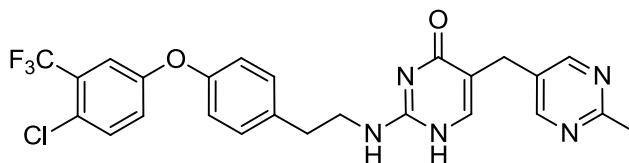


Se disolvieron 2-[4-(3-fluorometil-fenoxi)-fenil]etilamina (0,178mmo, 1eq) y 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,089 mmol, 0,5 eq) en etanol anhidro (300  $\mu$ L) y se agitó a 125°C durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó por Sistema Waters Mass Direct Autopurification dando 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)fenil]-etil-amino)-1H-pirimidin-4-ona (0,030 mmol, rendimiento: 17%, HPLC-MS/UV:  $[M+H]^+=498,13$ ; tr: 11,19 min; pureza: 94%).  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,91 (t,  $J = 7,56$ , 2H), 3,51 (s, 1H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,28 (br.s., 1H), 6,93-7,01 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,17-7,24(m, 2H), 7,29-7,45 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 12,07 (br.s., 1H)

**E194: 2-{2-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-etil-amino)-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**

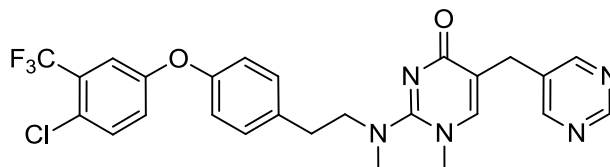


Se disolvieron 2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (30 mg, 0,128 mmol, 1 eq) y 2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etilamina (47,5 mg, 0,192 mmol, 1,5 eq) en etanol anhidro (300  $\mu$ l) y se agitó a 130°C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo en bruto se purificó por medio de Biotage SP-1 Snap Si 10 g; 15 ml/min; Longitud de onda UV (Recolección: 254 nm; Monitor: 290 nm) en el gradiente de MeOH en DCM: 0% para 1 CV, 0 – 8% para 15 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y el producto se trituró con ciclohexano para dar 2-{2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etil-amino)-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,077 mmol; rendimiento: 60,2%, HPLC-MS/UV:  $[M+H]^+=434,90$ ; tr: 10,52 min; pureza: 95%).  $^1H$  RMN (300 MHz;  $DMSO-d_6$ )  $\delta/ppm$  2,77 (t,  $J = 7,12$  Hz, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 6,34 (br.s., 1H), 6,90-7,03 (m, 4H), 7,25 (d,  $J = 7,63$ , 2H), 7,40 (d,  $J = 8,65$ , 2H), 7,68 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,97 (s, 1H), 10,85 (br.s., 1H)

**E195: 2-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**

5 Se agitaron 5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (30 mg, 248,31  $\text{g mol}^{-1}$ , 0,12 mmol, 1 eq) y 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (57 mg, 315,73  $\text{g mol}^{-1}$ , 0,18 mmol, 1,5 eq) en 300  $\mu\text{l}$  de etanol absoluto a 125°C durante 50 horas. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó y el producto en bruto resultante se purificó por HPLC-MS preparativa. Las fracciones combinadas de composición apropiada se liofilizaron y el producto oleoso resultante se trituró con DCM y éter dietílico para producir 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (43 mg, rendimiento =65,5%, pureza=95%)

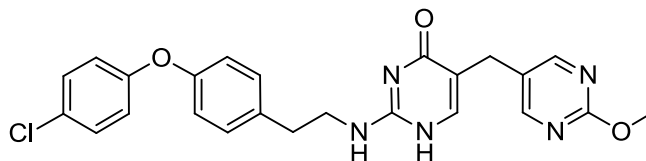
10 MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+=516,38$ .  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta/\text{ppm}$  2,64 (s,3H), 2,89 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,52 (s,2H), 3,57-3,66 (m, 2H), 5,20 (br.s., 1H), 6,94 (d,  $J = 7,75$  Hz, 2H), 7,02 (d,  $J = 9,26$  Hz, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H), 7,39 (d,  $J = 8,70$  Hz, 1H), 7,67 (s,1H), 8,49 (s,2H), 12,18 (br.s.,1H).

**E196: 2-({2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-metil-amino)-1-metil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**

15 Se disolvieron 1-metil-2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (50 mg, 0,201 mmol, 1 eq) y {2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-metil-amina (99,4 mg, 0,302 mmol, 1,5 eq) en etanol anhidro (300  $\mu\text{l}$ ) y se agitó a 130°C durante 48 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo en bruto se purificó por medio de Biotage SP-1 Snap Si 10 g; 15 ml/min; Longitud de onda UV (Recolección: 254 nm; Monitor: 290 nm) en el gradiente de MeOH en DCM: 0% para 1 CV, 0 – 8% para 25 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y el producto no fue lo suficientemente puro y se envió a purificación por HPLC/MS. Después de la purificación por HPLC/MS las fracciones combinadas del producto deseado se recolectaron y se liofilizaron para obtener 2-({2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-metil-amino)-1-metil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,058 mmol; rendimiento: 28,9%, HPLC-MS/UV:  $[\text{M}+\text{H}]^+=530,95$ ; tr: 12,13 min; pureza: 99%).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  1,38 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,87 (t,  $J = 6,73$  Hz, 2H), 3,38 (t,  $J = 7,20$  Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 7,02 (d,  $J = 7,20$  Hz, 2H), 7,18 (d,  $J = 8,17$ , 1H), 7,31 (d,  $J = 8,17$ , 2H), 7,37 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,65$ , 1H), 8,67 (s, 2H), 8,97 (s, 1H)

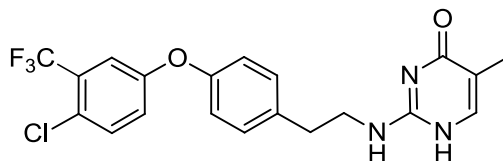
20

25

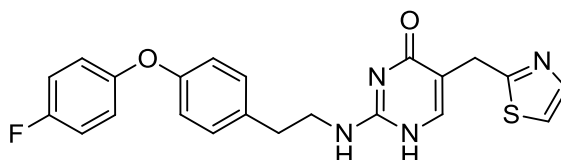
**E197: 2-{2-[4-(4-Cloro-fenoxi)-fenil]-etilamino}-5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**

30 Se disolvieron 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (30 mg, 0,114 mmol, 1 eq) y 2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etilamina (42,6 mg, 0,171 mmol, 1,5 eq) en etanol anhidro (300  $\mu\text{l}$ ) y se agitó a 130°C hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo en bruto (72 mg) se envió para purificación por HPLC/MS. Después de la purificación por HPLC/MS las fracciones combinadas del producto deseado se recolectaron y se liofilizaron para obtener 2-{2-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-etilamino}-5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (0,020 mmol; rendimiento: 17,5%, HPLC-MS/UV:  $[\text{M}+\text{H}]^+=464,93$ ; tr: 10,93 min; pureza: 95%).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta/\text{ppm}$  2,77 (t,  $J = 7,02$  Hz, 2H), 3,39-3,52 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,49 (br.s., 1H), 6,88-7,03 (m, 4H), 7,24 (d,  $J = 7,72$  Hz, 2H), 7,40 (d,  $J = 7,02$  Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 10,92 (br.s., 1H)

35

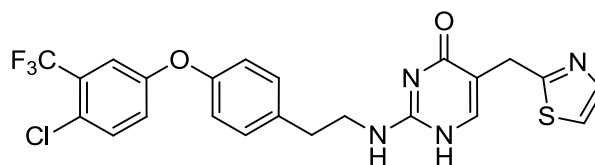
**E198: 2-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-5-metil-1H-pirimidin-4-ona**

Se agitaron 5-metil-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (25 mg, 0,16 mmol, 1 eq) y 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (60 mg, 0,192 mmol, 1,2 eq) en 300  $\mu$ l de etanol absoluto durante 50 horas. A continuación se evaporó el disolvente y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 11 g de sílice de fase normal KP-NH y sistema de disolventes DCM/MeOH (gradiente 0-7% de MeOH en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y el producto en bruto se trituró con ciclohexano para obtener 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-5-metil-1H-pirimidin-4-ona (24 mg, rendimiento =33,9%, pureza=96%) en forma de polvo blanco. MS:  $[M+H]^+$ =424,31.  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  1,79 (s,3H), 2,90 (t,  $J$  = 6,24 Hz, 2H), 3,52 (s,2H), 3,56-3,67 (m, 2H), 6,23 (br.s., 1H), 6,92 (d,  $J$  = 7,56 Hz, 2H), 7,00 (d,  $J$  = 7,95 Hz, 1H), 7,21 (d,  $J$  = 7,56 Hz, 2H), 7,28 (s,1H) 7,38 (d,  $J$  = 8,32 Hz, 1H), 7,63 (s,1H), 11,62 (br.s.,1H).

**E199: 2-{2-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-tiazol-2-ilmetil-1Hpirimidin-4-ona**

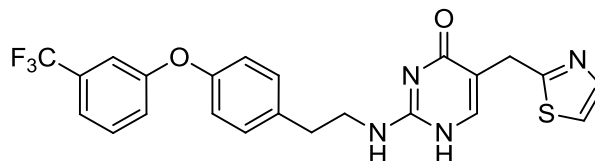
Una mezcla de 2-metilsulfanil-5-tiazol-2-ilmetil-3H-pirimidin-4-ona (30 mg, 0,125 mmol) y 2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-fenil]-etilamina (44 mg, 0,188 mmol) se calentó en un vial sellado a 125°C en etanol (0,3 ml) hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción se inactivó por UPLC-MS, la cual mostró el producto deseado  $[M+H]^+$ =423,36. La mezcla se vertió en 15 ml de DCM y 15 ml agua y se extrajo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se filtró a través de un separador de fases y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó a continuación en un sistema de purificación SolidPrep en una columna de gel de sílice de 5 g en el sistema de disolventes DCM:MeOH 10:1 (isocrático). Después de la evaporación del disolvente, se aislaron 12 mg de producto.  $[M+H]^+$ =423,15 (rendimiento =23%, pureza=93%).  $^1H$  RMN (600 MHz; DMSO)  $\delta/ppm$  2,78 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,48 (q,  $J$  = 6,7 Hz 2H), 3,87 (s,2H), 6,40 (br.s.,1H), 6,92 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,20 (m,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,23 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,48 (d,  $J$  = 3,3 Hz, 1H), 7,63 (d,  $J$  = 3,3 Hz 1H), 7,67 (s, 1H), 10,91(br.s., 1H)

**E200: 2-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil]-etilamino}-5-tiazol-2-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**

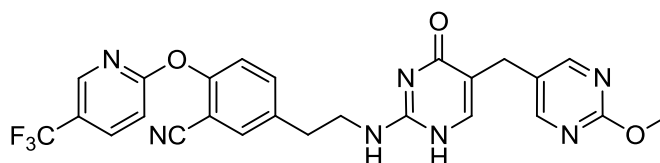
Una mezcla de 2-metilsulfanil-5-tiazol-2-ilmetil-3H-pirimidin-4-ona (30 mg, 0,125 mmol) y 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (59 mg, 0,188 mmol) se calentó en un vial sellado a 125°C en etanol (0,3 ml) hasta la mañana siguiente.

La mezcla de reacción se inactivó por UPLC-MS, lo cual mostró el producto deseado  $[M+H]^+$ = 507,32. La mezcla se vertió en 15 ml de DCM y 15 ml agua y se extrajo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se filtró a través de un separador de fases y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó a continuación en una columna de gel de sílice de 5 g en el sistema de disolventes DCM:MeOH 10:1 (isocrático). Después de la evaporación del disolvente, se aislaron 13,5 mg de producto.  $[M+H]^+$ =507,04 (rendimiento =20%, pureza=93%).  $^1H$  RMN (600 MHz; DMSO)  $\delta/ppm$  2,83 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,49 (q,  $J$  = 6,7 Hz 2H), 3,87 (s,2H), 6,43 (br.s.,1H), 7,06 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (dd,  $J$  = 8,9, 3,1 Hz 1H), 7,30 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,40 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 7,48 (d,  $J$  = 3,0 Hz, 1H), 7,63 (d,  $J$  = 3,1 Hz 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 10,93 (br.s., 1H)

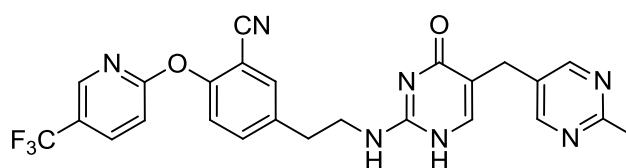
**E201: 5-Tiazol-2-ilmetil-2-{2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-1H-pirimidin-4-ona**

Una mezcla de 2-metilsulfanil-5-tiazol-2-ilmetil-3H-pirimidin-4-ona (30 mg, 0,125 mmol) y 2-[4-(3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (53 mg, 0,188 mmol) se calentó a 125°C en etanol (0,3 ml) en un agitador hasta la mañana siguiente.

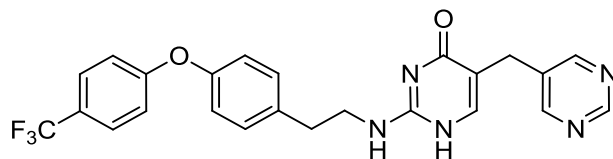
- 5 La mezcla se vertió en 15 ml de DCM y 15 ml de agua y se extrajo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se filtró a través de un separador de fases y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó a continuación en un sistema de purificación Solid Prep en columna de gel de sílice de 5 g en el sistema de disolventes DCM: MeOH 10:1 (isocrático). Después de la evaporación del disolvente, se aislaron 12 mg de producto.
- 10  $[M+H]^+ = 473,35$  (rendimiento =20%, pureza=93%).  $^1H$  RMN (600 MHz; DMSO)  $\delta/ppm$  2,83 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,50 (q,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 6,43 (br.s., 1H), 7,03 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,23 (d,  $J = 8,20$  Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,40$  Hz, 2H), 7,45 (d,  $J = 7,50$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 7,59 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 3,1$  Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 10,93 (br.s., 1H)

**E202: 5-{2-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-pirimidin-2-il]-amino}-etil-2-(5-trifluorometil-pirimidin-2-iloxi)benzonitrilo**

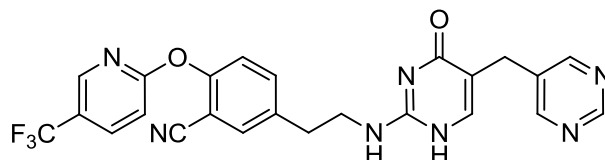
- 15 Se disolvieron 5-(2-amino-etil)-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)benzonitrilo (0,163 mmol, 1 eq) y 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,065 mmol, 0,4 eq) en etanol anhidro (200  $\mu$ L) y se agitó a 125°C durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó por Sistema Waters Mass Direct Autopurification dando 5-{2-[5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-pirimidin-2-il]-amino}-etil-2-(5-trifluorometil-pirimidin-2-iloxi)-benzonitrilo (9,551  $\mu$ mol, rendimiento: 5%, HPLC-MS/UV:  $[M+H]^+ = 524,09$ ; tr: 10,36 min; pureza: 97%).  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,98 (t,  $J = 7,56$ , 2H), 3,54 (s, 2H), 3,61-3,73 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,41 (br.s., 1H), 7,14-7,31 (m, 2H), 7,50-7,71 (m, 2H), 7,89 (d,  $J = 8,77$ , 1H), 8,32-8,46 (m, 3H), 12,07 (br.s., 1H)
- 20

**E203: 5-{2-[5-(2-Metil-pirimidin-5-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-pirimidin-2-ilamino]-etil}-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo**

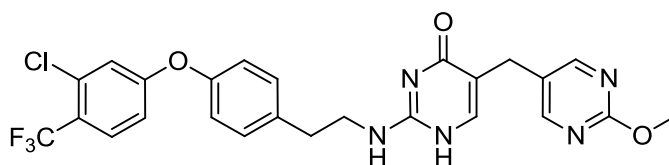
- 25 Se calentaron 5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (50 mg, 0,20 mmol, 1 eq) y 5-(2-amino-etil)-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo (80 mg, 0,26 mmol, 1,3 eq) a 130°C (frasco sellado) en 500  $\mu$ l de etanol absoluto durante 24 horas. A continuación se evaporó el disolvente y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 11 g de sílice de fase normal KP-NH y DCM/10% MeOH en sistema disolvente de DCM (gradiente 10-80% de 10% MeOH en DCM en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y el aceite resultante se trituró con hexano para obtener 5-{2-[5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-pirimidin-2-ilamino]-etil}-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo (36 mg, rendimiento =32,4%, pureza=92%) en forma de polvo de color tostado. MS:  $[M+H]^+ = 508,40$ .  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,64 (s, 3H), 2,94 (t,  $J = 7,23$  Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,57-3,66 (m, 2H), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,51 (d,  $J = 8,37$  Hz, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,96 (d,  $J = 8,60$  Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,50 (s, 2H).
- 30
- 35

**E204: 5-[2-(4-oxo-5-pirimidin-5-ilmetil-1,4-dihidro-pirimidin-2-ilamino)-etil]-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo**

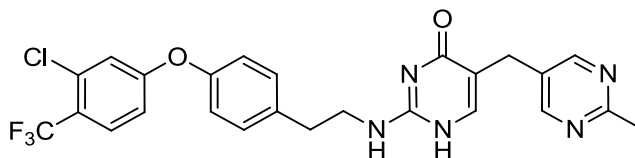
5 Se disolvieron 2-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (50,00 mg, 0,142 mmol) y 2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (13,33 mg, 0,057 mmol, 0,4 eq) en etanol anhidro (200  $\mu$ L) y se agitó a 125°C durante 50 horas. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 10; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-10% en 30CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 5-pirimidin-5-ilmetil-2-{{2-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)fenil]-etilamino}-1H-pirimidin-4-ona (0,041 mmol, rendimiento: 28%, UPLC-MS/UV:  $[M+H]^+$ =468,37; tr: 1,05 min; pureza: 98%).  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,91 (t,  $J = 6,72$ , 2H), 3,53-3,70 (m, 4H), 5,14 (br.s., 1H), 6,95-7,07 (m, 4H), 7,17-7,31 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 12,01 (br.s., 1H)

**E205: 5-[2-(4-oxo-5-pirimidin-5-ilmetil-1,4-dihidro-pirimidin-2-ilamino)-etil]-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-benzonitrilo**

15 Se disolvieron 5-(2-amino-etil)-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)benzonitrilo (0,163 mmol, 1 eq) y 2-metilsulfanil-5-pirimidin-5-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,065 mmol, 0,4 eq) en etanol anhidro (200  $\mu$ L) y se agitó a 125°C hasta la mañana siguiente. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 10; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-15% en 20CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 5-[2-(4-oxo-5-pirimidin-5-ilmetil-1,4-dihidro-pirimidin-2-ilamino)-etil]-2-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)benzonitrilo (0,028 mmol, rendimiento: 17%, HPLC-MS/UV:  $[M+H]^+$ = 494,17; tr: 9,91 min; pureza: 91%).  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,98 (t,  $J = 6,57$ , 2H), 3,52-3,75 (m, 4H), 5,31 (br.s., 1H), 7,12-7,30 (m, 3H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,98 (dd,  $J = 8,40$ ,  $J = 2,55$ , 1H), 8,57-8,69 (m, 2H), 9,04 (s, 1H), 11,80 (br.s., 1H)

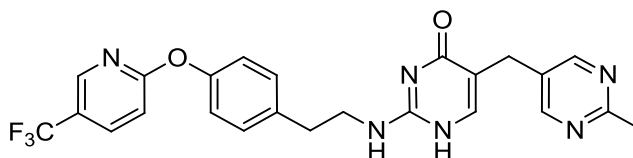
**E206: 2-{2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**

30 Se disolvieron 2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (0,317 mmol, 1eq) y 5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,322 mmol, 0,95 eq) en etanol anhidro (300  $\mu$ L) y se agitó a 125°C durante 50 horas. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 25; 25 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-10% en 25CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 2-{2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-(2-metoxi-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (0,064 mmol, rendimiento: 20%, UPLC-MS/UV:  $[M+H]^+$ =517,97; tr: 11,53 min; pureza: 90%).  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,92 (t,  $J = 7,76$ , 2H), 3,51 (s, 2H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,33 (br.s., 1H), 6,86 (dd,  $J = 9,07$ ,  $J = 2,01$ , 1H), 6,96- 7,03 (m, 2H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,58 (d,  $J = 8,82$ , 1H), 7,67 (s, 1H), 8,39 (s, 2H)

**E207: 2-{2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**

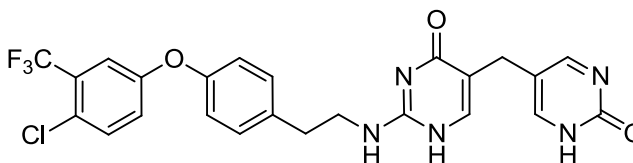
Se disolvieron 2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (0,317 mmol, 1,01 eq) y 5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,322 mmol, 1 eq) en etanol anhidro (300  $\mu$ L) y se agitó a 125°C durante 50 horas. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 10; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-10% en 25CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 2-{2-[4-(3-cloro-4-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (0,145 mmol, rendimiento: 44%, HPLC-MS/UV:[M+H]<sup>+</sup>=517,97; tr: 11,53 min; pureza: 90%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm 2,65 (s, 3H), 2,92 (t, *J* = 6,57, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,57-3,69 (m, 2H), 5,39 (br.s., 1H), 7,01 (d, *J* = 8,69, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,50 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,58, *J* = 2,73, 1H), 8,36-8,42 (m, 1H), 8,51 (s, 2H), 11,21 (br.s., 1H)

10 **E208: 5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-{2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)fenoxi]-fenil}etilamino}-1H-pirimidin-4-ona**



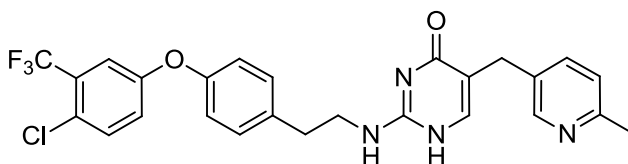
15 Se disolvieron 2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)-fenil]-etilamina (0,354 mmol, 1 eq) y 5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,322 mmol, 0,9 eq) en etanol anhidro (300  $\mu$ L) y se agitó a 125°C durante 50 horas. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 10; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-10% en 25CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-{2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)fenoxi]-fenil}etilamino}-1H-pirimidin-4-ona (0,064 mmol, rendimiento: 18%, HPLC-MS/UV:[M+H]<sup>+</sup> = 483,37; tr: 0,89 min; pureza: 93%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm 2,66 (s, 3H), 2,93 (t, *J* = 7,39, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 5,39 (br.s., 1H), 7,01 (d, *J* = 8,69, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,50 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,58, *J* = 2,73, 1H), 8,36-8,42 (m, 1H), 8,51 (s, 2H), 11,21 (br.s., 1H)

20 **E209: 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**



25 Se disolvieron 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (0,380 mmol, 1,00 eq) y 2-metilsulfanil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (0,240 mmol, 0,63 eq) en piridina anhidra (300  $\mu$ L) y se agitó a 150°C hasta la mañana siguiente. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 10; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-10% en 25CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (0,041 mmol, rendimiento: 11%, HPLC-MS/UV:[M+H]<sup>+</sup> = 518,047; tr: 10,97 min; pureza: 85%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm 2,80 (t, *J* = 6,50, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,41-3,52 (m, 2H), 5,39 (br.s., 1H), 6,33-6,64 (m, 1H), 6,99-7,10 (m, 2H), 7,22 (dd, *J* = 9,24, *J* = 3,42, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 1H), 7,58-7,72 (m, 2H), 8,11 (br.s., 1H), 10,93 (br.s., 1H)

30 **E210: 2-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**

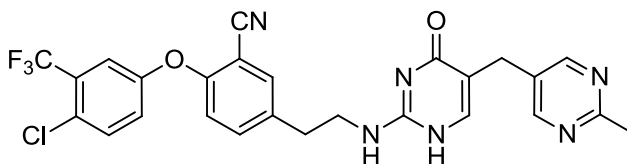


35 Se calentaron 5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (50 mg, 0,202 mmol, 1 eq) y 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (100 mg, 0,317 mmol, 1,57 eq) en un vial sellado a 130°C en 300  $\mu$ L de etanol absoluto durante 20 horas. A continuación se evaporó el disolvente y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 10 g SNAP de sílice de fase normal y DCM/20% MeOH en sistema disolvente de DCM (gradiente 5-40% de 20% MeOH en DCM en 25 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y el producto en bruto resultante se purificó una vez más en las mismas condiciones. El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y el aceite resultante se trituró con ciclohexano y éter dietílico para producir 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-(6-metil-piridin-3-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (51 mg, rendimiento

40

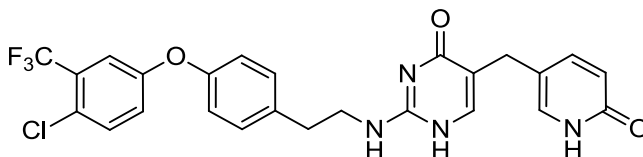
=46,54%, pureza=95%). MS:  $[M+H]^+=515,34$ .  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,48 (s,3H), 2,87 (t,  $J = 7,23$  Hz, 2H), 3,57 (s,2H), 3,52-3,62 (m, 4H), 5,55 (br.s., 1H), 6,93 (d,  $J = 8,23$  Hz, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,21 (d,  $J = 8,23$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 2,84$  Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,60 (br.s.,1H), 8,39 (s,1H).

5 **E211: 2-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-5-{2-[5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-pirimidin-2-ilamino]-etil}-benzonitrilo**



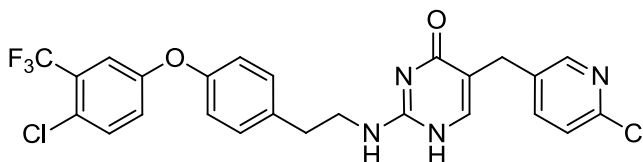
10 Se calentaron 5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (50 mg, 0,201 mmol, 1 eq) y 5-(2-amino-etil)-2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-benzonitrilo (110 mg, 1,6 eq) en un vial sellado a 130°C durante 20 horas. A continuación se evaporó el disolvente y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 10 g SNAP de sílice de fase normal y DCM/20% MEOH en sistema disolvente de DCM (gradiente 5-50% de 20% MeOH en DCM en 25 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y el aceite resultante se trituró con ciclohexano y éter dietílico para obtener 2-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-5-{2-[5-(2-metil-pirimidin-5-ilmetil)-4-oxo-1,4-dihidro-pirimidin-2-ilamino]-etil}-benzonitrilo (36 mg, rendimiento =29,7%, pureza=90%) en forma de polvo de color tostado. MS:  $[M+H]^+=541,34$ .  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,65 (s,3H), 2,94 (t,  $J = 7,02$  Hz, 2H), 3,57 (s,2H), 3,59-3,68 (m, 2H), 5,49 (br.s., 1H), 6,89 (d,  $J = 8,61$  Hz, 1H), 7,15 (dd,  $J = 8,30$  Hz,  $J = 2,98$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 2,76$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,82$  Hz,  $J = 1,91$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,51$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 2,02$  Hz, 1H), 7,71 (s,1H), 8,53 (s,2H).

20 **E212: 2-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**

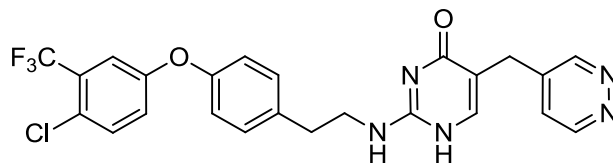


25 Se calentaron 2-metilsulfanil-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (20 mg, 0,08 mmol, 1 eq) y 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (40 mg, 0,127 mmol, 1,58 eq) en 300  $\mu$ l de piridina anhidra a 150°C durante 16 horas. A continuación se evaporó el disolvente y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 10 g SNAP de sílice de fase normal y DCM/30% MEOH en sistema disolvente de DCM (gradiente 5-100% de MeOH 30% en DCM en 25 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (5,4 mg, rendimiento =11,7%, pureza=90%). MS:  $[M+H]^+=517,34$ .  $^1H$  RMN (300 MHz;  $DMSO-d_6$ )  $\delta/ppm$  2,81 (t,  $J = 7,032$  Hz, 2H), 3,23 (s,2H), 3,43-3,53 (m, 2H), 6,24 (d,  $J = 9,45$  Hz, 1H), 6,36 (br.s., 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 7,20-7,37 (m, 4H), 7,41 (d,  $J = 2,55$  Hz, 1H), 7,54 (s,1H), 7,70 (d,  $J = 8,82$  Hz, 1H).

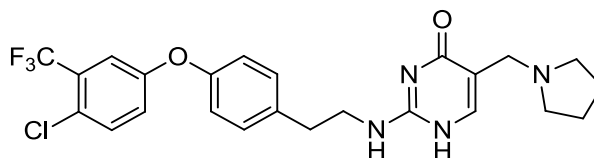
30 **E213: 5-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-1H-pirimidin-4-ona**



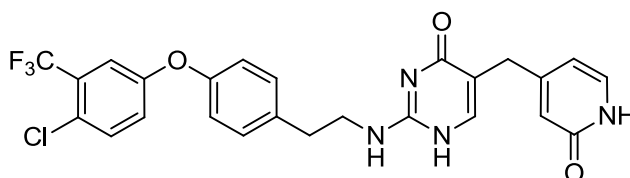
35 Se disolvieron 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (0,317 mmol, 1,0 eq) y 5-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-metilsulfanil-1H-pirimidin-4-ona (0,190 mmol, 0,6 eq) en etanol anhidro (300  $\mu$ L) y se agitó a 130°C hasta la mañana siguiente. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 10; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-7% en 15 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 5-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamino}-1H-pirimidin-4-ona (0,084 mmol, rendimiento: 26%, HPLC-MS/UV: $[M+H]^+=536,33$ ; tr: 1,24 min; pureza: 95%).  $^1H$  RMN (300 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta/ppm$  2,89 (t,  $J = 7,17$ , 2H), 3,57 (s, 2H), 3,59-3,66 (m, 2H), 5,23 (br.s., 1H), 6,95 (dd,  $J = 8,51$ ,  $J = 9,86$ , 2H), 7,03 (dd,  $J = 9,41$ ,  $J = 2,24$ , 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,39 (dd,  $J = 9,07$ ,  $J = 8,31$ , 1H), 7,47 (dd,  $J = 8,06$ ,  $J = 2,51$ , 1H), 7,65 (s, 1H), 8,28 (d,  $J = 2,26$ , 1H), 12,01 (br.s., 1H)

**E214: 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-piridazin-4-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**

Se disolvieron 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (0,317 mmol, 1,00 eq) y 2-metilsulfanil-5-piridazin-4-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,341 mmol, 1,01 eq) en etanol anhidro (300  $\mu$ L) y se agitó a 150°C hasta la mañana siguiente. Se evaporó el disolvente y el producto en bruto se purificó en Biotage SP1 Snap Si 10; 15 ml/min en el gradiente de MeOH en DCM: 0-7% en 15 CV. Las fracciones apropiadas se combinaron y se evaporaron al vacío para dar el producto buscado 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-piridazin-4-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,135 mmol, rendimiento: 43%, UPLC-MS/UV:[M+H]<sup>+</sup>= 502,30; tr: 1,07 min; pureza: 95%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm 1,42 (s, 1H), 2,89 (t, *J* = 7,33, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 6,99 (dd, *J* = 8,40, *J* = 10,08, 2H), 7,01 (dd, *J* = 9,07 *J* = 3,02, 1H), 7,16-7,28 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,62-7,70 (m, 1H), 8,94 (dd, *J* = 5,42, *J* = 0,95, 1H), 9,09-9,12 (m, 1H)

**E215: 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona**

Se refluaron 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-1H-pirimidin-4-ona (0,122 mmol, 1 eq), paraformaldehído (3,66 mg, 0,112 mmol, 1 eq) y pirrolidina (10  $\mu$ l, 0,112 mmol, 1eq) durante 90 min. Se evaporó el disolvente al vacío para dar 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-pirimidin-4-ona (0,089 mmol, rendimiento: 73%, UPLC-MS/UV:[M+H]<sup>+</sup>=493,39; tr: 0,98 min; pureza: 85%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ /ppm 1,88-1,91 (m, 4H), 2,68-2,76 (m, 4H), 2,90 (t, *J* = 7,51, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,61-3,68 (m, 2H), 6,89- 6,96 (m, 2H), 7,02 (dd, *J* = 8,93 *J* = 3,12, 1H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,97, 1H), 7,40 (d, *J* = 9,07, 1H), 7,74 (s, 1H)

**E216: 2-{2-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona**

Se agitaron 2-metilsulfanil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (100 mg, 0,40 mmol, 1 eq) y 2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina (200 mg, 0,63 mmol, 1,58 eq) en un vial sellado en 500  $\mu$ l de piridina anhidra a 150°C durante 16 horas. A continuación se evaporó el disolvente y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en un dispositivo de purificación Biotage SP1 usando columna de 10 g SNAP de sílice de fase normal y DCM/30% MeOH en sistema disolvente de DCM (gradiente 5-100% de MeOH 30% en DCM en 20 volúmenes de columna). El disolvente de las fracciones combinadas de composición apropiada se evaporó y se obtuvo 2-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-fenil]etilamino}-5-(2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-ilmetil)-1H-pirimidin-4-ona (92 mg, rendimiento =42,15%, pureza=95%). MS: [M+H]<sup>+</sup>=517,32. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz; DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ /ppm 2,83 (t, *J* = 7,23 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 6,02-6,08 (m, 2H), 6,37 (br.s., 1H), 7,41 (d, *J* = 8,46 Hz, 2H) 7,19-7,26 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,46 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 2,87 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H), 10,39 (br.s., 1H), 11,27 (br.s., 1H).

**D. Experimentación biológica y datos**

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>, y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por Lp-PLA<sub>2</sub>. Las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse por medio del uso de cualquier análisis apropiado para determinar la actividad de un compuesto como inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub>, así como modelos de tejidos e in vivo.

Los datos de la actividad biológica para cada compuesto se informaron en por lo menos un experimento o el promedio de múltiples experimentos. Se entiende que los datos descritos aquí pueden tener variaciones razonables dependiendo de las condiciones y procedimientos específicos usados por la persona que realizó los experimentos.



**Análisis bioquímico de la fosfolipasa A2 asociada con lipoproteínas (Lp-PLA<sub>2</sub>)****(1) Análisis de Lp-PLA<sub>2</sub> recombinante humana (rhLp-PLA<sub>2</sub>) (denominado también análisis “PED6”)**

La N-((6-(2,4-dinitrofenil)amino)-hexanoil)-2-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-pentanoil)-1-hexadecanoil-*sn*-glicero-3-fosfoetanolamina, sal de trietilamonio (PED6) es un fosfolípido marcado con un grupo fluorescente disponible en el mercado, provisto por Molecular Probes. Existe un grupo de desactivación para-nitrofenilo (PNP) en la posición *sn*3 y un grupo de fluoresceína Bodipy (FL) en la posición *sn*2. Luego de la escisión con Lp-PLA<sub>2</sub>, el grupo Bodipy FL se libera y a continuación puede producir un aumento en la fluorescencia. Los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> por lo tanto previenen esta escisión y no se observa aumento de la fluorescencia.

El análisis PED6 se corrió como análisis no desactivado de 10 µL. La placa de origen de los compuestos se preparó realizando una dilución seriada 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO puro en microplaca de 384 pocillos. A continuación, se transfirió 0,01 µL de compuestos sobre la placa de origen de los compuestos a placas de 384 pocillos Greiner 784076 (negras) mediante dispensador de líquidos ECHO. Se agregaron 5 µL de enzima recombinante humana Lp-PLA<sub>2</sub> (rhLp-PLA<sub>2</sub> 2 nM en buffer de ensayo HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a cada pocillo de la placa con compuestos. Se centrifugaron las placas durante 10 seg a 500 rpm. Después de 30 minutos de pre-incubación, se agregaron 5 µL de sustrato (PED6 4 µM [a partir de solución madre 5 mM en DMSO] en buffer de ensayo HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas de 384 pocillos de Greiner 784076 (negras). Las placas se centrifugaron durante 10 seg a 500 rpm. La placa se cubrió para protegerla de la luz y se incubó durante 20 min a temperatura ambiente. Se leyeron las placas para determinar la intensidad de la fluorescencia a excitación: 480 / emisión: 540 usando un recolector de imágenes de microplacas ViewLux. El análisis de los datos de PIC50, la curva y QC se realizó utilizando el módulo XLfit en Excel.

Todos los compuestos ejemplificados de la presente invención se analizaron de acuerdo con los análisis anteriores o un análisis similar como se describió con anterioridad, y se encontró que mostraban actividad de inhibición para Lp-PLA<sub>2</sub>. Los compuestos descritos a continuación se evaluaron en general de acuerdo con el análisis PED6 descrito con anterioridad. El valor de pIC<sub>50</sub> para cada compuesto se informó, o bien en por lo menos un experimento o el promedio de múltiples experimentos. Se observa que el límite superior para pIC<sub>50</sub> obtenido en el análisis de PED6 descrito con anterioridad es de 9,3. Si se usa un análisis refinado, los compuestos que exhiben pIC<sub>50</sub> igual a 9,3 en el análisis de PED6 descrito con anterioridad pueden evidenciar un pIC<sub>50</sub> mayor que 9,3.

Los valores de pIC<sub>50</sub> en el análisis PED6 para todos los compuestos excepto los ejemplos 37, 46, 147 y 180 fueron por lo menos de 5,0.

Los valores de pIC<sub>50</sub> en el análisis PED6 para los ejemplos 2-18, 20-32, 34-36, 52, 53, 56-61, 64, 73-80, 83-97, 100, 105-113, 115-120, 123-126, 129-130, 133, 134, 137, 141, 143, 149-157, 161, 162, 164-169, 172-178, 181, 188, 195, 196, 202, 204-206, 210, 212, 214, y 216 fueron por lo menos de 8,0.

Los valores de pIC<sub>50</sub> en el análisis PED6 para los ejemplos 11, 20-22, 24, 25, 29, 30, 31, 58, 60, 74, 75, 77-79, 84, 85, 87, 89, 90, 93, 95, 96, 97, 100, 107-113, 116, 118, 119, 141, 150, 151, y 172 fueron por lo menos de 9,0.

La Tabla 1 que sigue presenta los pIC<sub>50</sub> para algunos compuestos ejemplificados.

Ejemplo No.	rhLp-PLA <sub>2</sub> (análisis PED6) (pIC <sub>50</sub> )
E11	9,0
E20	9,1
E22	9,1
E24	9,1
E58	9,3
E74	9,2
E81	7,6
E112	9,3
E129	8,4
E130	8,6

E133	8,5
E134	8,6
E202	8,1
E212	8,2
E216	8,5

(2) **Análisis de PLA2 VIIB**

PLA2 VIIB (también conocida como Lipasa Novedosa Dependiente de Serina (del inglés: Novel Serine Dependent Lipase, NSDL)) es una serina hidrolasa con 40% de identidad de aminoácidos con Lp-PLA<sub>2</sub> humana. Las comparaciones de secuencias indican que las posiciones de la tríada catalítica del sitio activo de PLA VIIB son similares a las de Lp-PLA<sub>2</sub>. En forma similar a Lp-PLA<sub>2</sub>, es capaz de hidrolizar fosfolípidos modificados en forma oxidativa y puede analizarse usando sustratos conocidos de Lp-PLA<sub>2</sub>.

Luego de la escisión por parte de una fosfolipasa, libera un grupo Bodipy fluorescente. Se usa PLA2 VIIB humana recombinante como fuente de fosfolipasa en este análisis, y se analizan los compuestos para evaluar su grado de inhibición en este ensayo. El análisis se usa para determinar el grado de selectividad de los compuestos de prueba entre PLA2 VIIB y Lp-PLA<sub>2</sub>.

El análisis de PLA2 VIIB se aplicó como análisis de 10 µl no desactivado. Se prepara la placa de compuestos realizando una dilución seriada 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO puro en una microplaca de 384 pocillos. Se transfirieron 0,01 µL de compuestos sobre la placa de origen de los compuestos a placas de 384 pocillos Greiner 784076 (negras) mediante dispensador de líquidos ECHO. Se añadieron 5 µL de enzima Lipasa Novedosa Dependiente de Serina (NSDL) (NSDL 5 nM en buffer de ensayo HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a cada uno de los pocillos con compuestos. Se centrifugaron las placas durante 10 seg a 500 rpm. Después de 30 minutos de pre-incubación, se añadieron 5 µL de sustrato (PED6 5 µM [a partir de solución madre 5 mM en DMSO] en buffer de ensayo HEPES 50mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM) a placas de 384 pocillos Greiner 784076 (negras) de bajo volumen mediante una estación de manejo de líquidos BRAVO. Se leyó la cinética de las placas con lectura inicial inmediatamente después de la incorporación de PED6 a excitación: 480 / emisión: 540 usando un lector de microplacas ViewLux. El análisis de los datos de pIC50, la curva y QC se realizó usando el módulo XLfit en Excel.

Todos los compuestos ejemplificados de la presente invención se evaluaron en el análisis PLA2 VIIB o un análisis similar como se describió con anterioridad. Todos los compuestos analizados excepto los Ejemplos 37, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 67, 69, 71, 102, 103, 131, 140, 144, 147, 158, 160, 171, 180, 189, 190, 192, 194, 201 y 208 tenían una selectividad más de 100 veces mayor entre Lp-PLA<sub>2</sub> humana recombinante y PLA2 VIIB.

(3) **Análisis en Plasma Humano de fosfolipasa A2 asociada con lipoproteínas (Lp-PLA<sub>2</sub>) (denominado también “análisis Tio-PAF”)**

El análisis de plasma humano utiliza un tioéster análogo de PAF (fosfatidilcolina), donde la hidrólisis produce la formación de un fosfolípido que contiene un grupo tiol libre. La cantidad de tiol se cuantifica en forma continua haciendo reaccionar con CPM (7-dietilamino-3-(4'-maleimidilfenil)-4-metilcumarina), una maleimida cuya fluorescencia aumenta después de la adición de Michael de los tioles. Este análisis puede detectar la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> del plasma, como lo determina la inhibición específica de los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>.

El análisis tio-PAF se corrió como un análisis desactivado de 15 µL. Se preparó placa de origen de compuestos realizando una dilución seriada 1:3 (en volumen) de los compuestos en DMSO puro en una microplaca de 384 pocillos. Se transfirieron 0,01 µL de compuestos sobre la placa de origen de los compuestos a placas de bajo volumen de 384 pocillos de Greiner 784076 (negras) mediante dispensador de líquidos ECHO. Se añadieron 8 µL de plasma humano combinado, que anteriormente se había separado en alícuotas y congelado. Se centrifugaron las placas durante 10 seg a 500 rpm. Después de 30 minutos de pre-incubación, se añadieron 2 µL de sustrato (tio-PAF 2,5 mM, NEM 3,2 mM (N-etilmaleimida) [preparada en el día en DMSO], y se añadió CPM 32 µM [a partir de solución madre en DMSO] en buffer de ensayo HEPES 50mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, CHAPS 1 mM a placas de bajo volumen de 384 pocillos de Greiner 784076 (negras) mediante una estación de manejo de líquidos BRAVO. Se centrifugaron las placas durante 10 seg a 500 rpm. Se cubrió la placa para protegerla de la luz y se incubó durante 2 min a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con 5 µL de ácido trifluoroacético (TFA) acuoso al 5%. Se cubrieron las placas para protegerlas de la luz y se incubaron durante 40 min a temperatura ambiente. Se leyeron las placas a excitación: 380 / emisión: 485 usando un lector de microplacas Envision. El análisis de los datos de PIC50, la curva y QC se realizó por utilizando el módulo XLFit en Excel.

Todos los compuestos ejemplificados de la presente invención se evaluaron en el análisis tio-PAF o un análisis similar como se describió con anterioridad.

5 Los valores de pIC<sub>50</sub> en el análisis tio-PAF para todos los compuestos excepto los ejemplos 19, 27, 37, 39, 41-48, 50, 52, 62, 63, 66-72, 81, 83, 89, 98, 101-104, 114, 125, 127-129, 131, 140, 142, 144, 145, 147, 158, 160, 163, 170, 171, 173, 179, 180, 183, 184, 192, 198, 215 fueron por lo menos de 5,0.

Los valores de pIC<sub>50</sub> en el análisis tio-PAF para los ejemplos 3, 4, 6-17, 20-26, 28-32, 34-36, 56-61, 73-75, 78-80, 84, 85, 87, 88, 90, 92, 93, 95, 97, 105-113, 115-120, 123-124, 126, 130, 133, 134, 137-139, 141, 143, 149-154, 157, 161, 162, 165, 167-169, 172, 174-178, 185-188, 193-195, 196, 202-212, 214, y 216 fueron por lo menos de 6,0.

10 Los valores de pIC<sub>50</sub> en el análisis tio-PAF para los ejemplos 9, 11-16, 20-26, 29-31, 60-61, 73, 75, 79, 85, 88, 90, 92, 93, 95, 97, 105, 107-111, 113, 115-116, 118-120, 134, 141, 150, 151, 162, 165, 167, 168, 169, 172, 174-178, 188, 195, 202-204, 210, 212, y 214 fueron por lo menos de 7,0.

### E. Métodos de uso

15 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub>. Por lo tanto, estos compuestos pueden usarse en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>. En consecuencia, otro aspecto de la invención se refiere a métodos de tratamiento de afecciones asociadas con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>. Como lo apreciarán las personas con experiencia en la técnica, una afección particular o su tratamiento pueden incluir uno o más mecanismos subyacentes asociados con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, incluyendo uno o más de los mecanismos descritos aquí.

20 En algunas realizaciones, un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub> de acuerdo con la invención puede usarse en el tratamiento de cualquiera de los trastornos divulgados en las siguientes solicitudes de patentes publicadas: WO96/13484, WO96/19451, WO97/02242, WO97/12963, WO97/21675, WO97/21676, WO 97/41098, WO97/41099, WO99/24420, WO00/10980, WO00/66566, WO00/66567, WO00/68208, WO01/60805, WO02/30904, WO02/30911, WO03/015786, WO03/016287, WO03/041712, WO03/042179, WO03/042206, WO03/042218, WO03/086400, WO03/87088, WO08/048867, US 2008/0103156, US 2008/0090851, US 2008/0090852, WO08/048866, WO05/003118 CA  
25 2530816A1), WO06/063811, WO06/063813, WO 2008/141176, JP 200188847, US 2008/0279846 A1, US 2010/0239565 A1, y US 2008/0280829 A1.

En una realización, los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar cualquier enfermedad que involucre disfunción endotelial, por ejemplo, aterosclerosis (por ej., aterosclerosis vascular periférica y aterosclerosis cerebrovascular), diabetes, hipertensión, angina de pecho y posterior isquemia y reperfusión.

30 En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar cualquier enfermedad que involucre oxidación de lípidos en conjunción con actividad enzimática, por ejemplo, además de afecciones tales como aterosclerosis y diabetes, otras afecciones tales como artritis reumatoide, accidente cerebrovascular, afecciones inflamatorias del cerebro tales como Enfermedad de Alzheimer, diversos trastornos neuropsiquiátricos tales como esquizofrenia, infarto de miocardio, isquemia, lesión por reperfusión, sepsis e inflamación aguda y  
35 crónica.

40 En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades que involucren monocitos, macrófagos o linfocitos activados, ya que todos estos tipos de células expresan Lp-PLA<sub>2</sub>, incluyendo enfermedades que involucran la actividad de macrófagos tales como M1, dendríticos y/u otros macrófagos que generan estrés oxidativo; trastornos ilustrativos incluyen, sin carácter limitativo, psoriasis, artritis reumatoide, cicatrización de heridas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cirrosis hepática, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma aórtico, aterosclerosis, esclerosis múltiple, Enfermedad de Alzheimer, y enfermedades autoinmunes tales como lupus.

45 También se describen métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>, que comprende tratar a un sujeto que lo necesita con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de Lp-PLA<sub>2</sub>. La enfermedad puede estar asociada con el aumento del compromiso de los monocitos, macrófagos o linfocitos; con la formación de lisofosfatidilcolina y ácidos grasos libres oxidados; con oxidación de lípidos en conjunción con la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>; o con disfunción endotelial.

50 En otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para la prevención primaria o secundaria de eventos coronarios agudos, por ej., causados por aterosclerosis; terapia auxiliar en la prevención de restenosis; o para retardar la progresión de insuficiencia renal diabética o por hipertensión. La prevención incluye tratar a un sujeto que presenta riesgo de sufrir dichas condiciones.

55 En una realización determinada, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar las enfermedades descritas aquí en combinación con un agente anti-hiperlipidémico, anti-ateroesclerótico, anti-diabético, anti-angina, anti-inflamatorio o anti-hipertensivo o un agente para reducir la Lipoproteína (a) (Lp(a)). Algunos ejemplos de los anteriores incluyen, sin carácter limitativo, inhibidores de la síntesis del colesterol tales como estatinas, anti-oxidantes tales como probucol, sensibilizadores de insulina, antagonistas de canales de calcio y

medicamentos anti-inflamatorios tales como fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE). Algunos ejemplos de agentes para reducir Lp(a) incluyen los aminofosfonatos descritos en WO 97/02037, WO 98/28310, WO 98/28311 y WO 98/28312.

5 En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse con estatina. Las estatinas son una clase muy conocida de agentes que reducen el colesterol e incluyen la atorvastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina y rosuvastatina. Los dos agentes pueden administrarse sustancialmente al mismo tiempo o en momentos diferentes, de acuerdo con el criterio del médico.

10 En una realización determinada, los compuestos de la presente invención pueden usarse con un agente antidiabético o un sensibilizador de insulina. En una realización, un compuesto de la presente invención pueden usarse con activadores de PPAR gamma, por ejemplo GI262570 (GlaxoSmithKline) y la clase de compuestos de la glitazona, tales como rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona.

15 En una realización, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que comprende un agente que inhibe la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub>. Las enfermedades neurodegenerativas ilustrativas incluyen, sin carácter limitativo, Enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Huntington. En una realización determinada, la enfermedad neurodegenerativa descrita aquí está asociada con una barrera hemato-encefálica anormal. En una realización, el sujeto al cual se administra un agente que inhibe la actividad de Lp-PLA<sub>2</sub> es un ser humano.

20 También se describen métodos de tratamiento de un sujeto con o frente a un riesgo de demencia vascular. Los métodos comprenden administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención. En una realización determinada, la demencia vascular está asociada con la Enfermedad de Alzheimer.

25 También se describen métodos de tratamiento de un trastorno neurológico asociado con una función anormal de la barrera hemato-encefálica (BBB), inflamación y/o activación de la microglia en un sujeto que lo necesita. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención. En una realización determinada, la barrera hemato-encefálica anormal es una barrera hemato-encefálica permeable. En una realización, la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa. Dichas enfermedades neurodegenerativas son, por ejemplo, sin carácter limitativo, demencia vascular, Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y Enfermedad de Huntington. También se describen métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con un sujeto con filtración de la barrera hemato-encefálica (BBB). Las enfermedades ilustrativas incluyen, sin carácter limitativo, hemorragia cerebral, angiopatía amiloide cerebral. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es la Enfermedad de Alzheimer. En una realización determinada, la enfermedad neurodegenerativa es demencia vascular. En una realización, la enfermedad neurodegenerativa es la Esclerosis Múltiple (MS).

35 También se describen métodos para reducir los beta amiloides, denominada acumulación de "Aβ" en el cerebro de un sujeto. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una composición farmacéutica que comprende una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención. En una realización determinada, el beta amiloide es Abeta-42.

40 En una realización determinada, cuando un sujeto recibe una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención, los métodos pueden comprender además administrar al sujeto otro agente terapéutico que puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad neurodegenerativa para la cual el sujeto recibe tratamiento, o que puede ser una co-morbilidad. Por ejemplo, cuando la enfermedad neurodegenerativa es similar a la Enfermedad de Alzheimer, el sujeto puede tratarse con otros agentes orientados a la Enfermedad de Alzheimer tales como ARICEPT<sup>®</sup> o donepezil, COGNEX<sup>®</sup> o tacrina, EXELON<sup>®</sup> o rivastigmina, REMINYL<sup>®</sup> o galantamina, vacuna anti-amiloide, terapias reductoras de Abeta, ejercicio o estimulación mental.

45 También se describen métodos de tratamiento de enfermedades óseas metabólicas mediante la administración al sujeto que lo necesita de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención. Las enfermedades óseas metabólicas ilustrativas incluyen enfermedades asociadas con pérdida de la masa ósea y densidad, incluyendo, sin carácter limitativo, osteoporosis y enfermedades osteopénicas relacionadas. La osteoporosis y enfermedades osteopénicas relacionadas ilustrativas incluyen, sin carácter limitativo, anomalías de la médula ósea, dislipidemia, enfermedad de Paget, enfermedades del tipo II, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, hiperparatiroidismo y enfermedades relacionadas. En una realización determinada, el sujeto que lo necesita es un ser humano.

55 Se considera que los métodos de prevención de la osteoporosis y/o enfermedades osteopénicas descritas aquí pueden efectivizarse inhibiendo la expresión de Lp-PLA<sub>2</sub> y/o la inhibición de la actividad proteica de Lp-PLA<sub>2</sub>. En consecuencia, algunas realizaciones de la presente invención proveen métodos para inhibir Lp-PLA<sub>2</sub> por medio del bloqueo de la actividad enzimática. En una realización, se proporcionan métodos para inhibir Lp-PLA<sub>2</sub> mediante la reducción y/o regulación descendente de la expresión del ARN de Lp-PLA<sub>2</sub>. En una realización determinada, la

prevención y/o reducción de la pérdida de masa ósea y/o pérdida de la densidad ósea conduce a la prevención o reducción de los síntomas asociados con enfermedades óseas metabólicas tales como la osteoporosis y/o enfermedades osteopénicas.

5 En una realización, los métodos además comprenden administrar a un sujeto que lo necesita agentes terapéuticos adicionales usados en el tratamiento de las enfermedades óseas metabólicas. Por ejemplo, cuando la enfermedad ósea metabólica es osteoporosis pueden usarse agentes terapéuticos adicionales tales como bisfosfatos (por ej., alendronato, ibandronato, risedronato, calcitonina, raloxifeno, un modulador selectivo de estrógenos (SERM), tratamiento con estrógenos, tratamiento de reemplazo hormonal (ET/HRT) y teriparátido).

10 También se describen métodos para tratar enfermedades oculares mediante la administración de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención. Las enfermedades oculares aplicables en la presente invención pueden estar asociadas con la ruptura de la barrera hemato-retiniana interna (iBRB). Las enfermedades oculares ilustrativas relacionadas con enfermedades y trastornos diabéticos oculares incluyen edema macular, retinopatía diabética y similares. Además, en una realización, también se describen métodos para tratar enfermedades oculares mediante la administración de un compuesto de la presente invención para inhibir Lp-PLA<sub>2</sub>.  
15 Las enfermedades oculares ilustrativas incluyen, sin carácter limitativo, oclusión de la vena central de la retina, oclusión de la vena ramificada de la retina, síndrome de Irvine-Gass (post-cataratas y post quirúrgico), retinitis pigmentosa, pars planitis, retinocoroidopatía por perdigones, membrana epirretineana, tumores coroidales, edema macular quístico, telangiectasis parafoveal, maculopatías traccionales, síndromes de tracción macular del cristalino, desprendimiento de retina, neuro-retinitis, edema macular idiopático, y similares.

20 Además, algunas realizaciones también describen métodos para tratar el edema macular diabético en un sujeto. El método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención.

25 En una realización, también se describen métodos de tratamiento de un sujeto con o que presenta riesgo de sufrir edema macular. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención. En una realización determinada, el edema macular está asociado con una enfermedad diabética ocular, por ejemplo, retinopatía diabética. En una realización, el edema macular está asociado con uveítis posterior.

30 En una realización, también se describen métodos de tratamiento del glaucoma o la degeneración macular. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención.

En una realización, también se describen métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con la ruptura de la barrera hemato-retiniana en un sujeto que lo necesita. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención.

35 En una realización, enfermedades inflamatorias sistémicas tales como la artritis reumatoide juvenil, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Kawasaki, esclerosis múltiple, sarcoidosis, poliarteritis, artritis psoriática, artritis reactiva, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, enfermedad de Lyme, enfermedad de Bechet, espondilitis anquilosante, enfermedad granulomatosa crónica, entesitis, pueden ser la causa subyacente de uveítis posterior que afecta la retina, y que puede producir edema macular. También se describen métodos para tratar la uveítis posterior o cualquiera de estas enfermedades inflamatorias sistémicas mediante la administración de  
40 una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la presente invención.

Se considera que los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> pueden tener efectos beneficiosos sobre indicaciones asociadas con la polarización de los macrófagos M1/M2. La creencia se basa en los siguientes estudios. GSK llevó a cabo un estudio para investigar la relación entre la polarización de los macrófagos M1/M2 y diferentes enfermedades. Se usaron 94  
45 marcadores humanos descritos en Martinez FO et al., con distinción de los fenotipos M1 y M2 contra una base de datos suscrita por GSK GeneLogic. (Ver Martinez FO et al. (2006) J Immunol **177**, 7303-7311.) Se usó la metodología del Mapa de Conectividad descrita en Lamb J et al. para identificar la fracción de muestras en cada estado patológico que tiene características de expresión consistentes con una población de macrófagos que favorecen M1 o que favorecen M2. (Ver Lamb J et al. (2006) Science 313, 1929-1935) (PMID 17008526)). El estudio demostró que la cirrosis hepática, la psoriasis cutánea, la dermatitis atópica, el enfisema pulmonar, la  
50 pancreatitis crónica, la gastritis crónica y el aneurisma aórtico tienen desequilibrio de M1/M2.

Se llevó a cabo otro estudio para evaluar el impacto de los inhibidores de Lp-PLA<sub>2</sub> sobre la modulación del desequilibrio de M1/M2. En este estudio, se indujo a ratas a desarrollar encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) por inmunización con antígeno de proteína básica de mielina (MBP) y se las trató con un inhibidor Lp-PLA<sub>2</sub> conocido:  
55 el 5-((9-metoxi-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirimido[6,1-a]isoquinolin-2-il)oxi)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzonitrilo (Ver Solicitud por PCT no. PCT/CN2011/001597). Para el tratamiento preventivo, la administración del compuesto se inició el día 0 mientras que comenzó el día 7 en el tratamiento terapéutico. Posteriormente se monitoreó a las ratas para determinar los síntomas de EAE. Se inmunizaron las ratas con MBP

para desarrollar EAE y los síntomas se monitorearon todos los días. La actividad plasmática de Lp-PLA<sub>2</sub> y la concentración de LysoPC se determinaron en momentos diferentes en el transcurso de la EAE.

5 Análisis ex vivo de marcadores pro-inflamatorios (M1) y anti-inflamatorios (M2) en los ratones con EAE tratados con control y con compuesto. Se cosecharon macrófagos de bazo el día 13 después de la inmunización con MBP y se analizaron para determinar la expresión de una variedad de marcadores por PCR en tiempo real. Las células infiltradas del SNC se cosecharon y se analizaron los macrófagos para determinar la expresión de los marcadores M1 y M2 por PCR en tiempo real. El tratamiento con compuesto produjo la reducción en los marcadores M1 y aumento en los marcadores M2, lo que potencialmente indicó la posibilidad de anti-inflamación y reparación de tejidos.

10 Por lo tanto, en una realización, también se describen métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con la polarización de los macrófagos, en particular la polarización de los macrófagos M1/M2. Las enfermedades ilustrativas asociadas con la polarización de los macrófagos son, sin carácter limitativo, cirrosis hepática, psoriasis cutánea, dermatitis atópica, enfisema pulmonar, pancreatitis crónica, gastritis crónica, aneurisma aórtico, aterosclerosis, esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunes que están asociadas con la polarización de los macrófagos.

15 Un aspecto de la presente invención provee el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para llevar a cabo un método descrito aquí. Otro aspecto de la presente invención provee un compuesto de la presente invención para usar en la realización de los métodos de tratamiento descritos aquí.

#### F. Composición

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para dar composiciones farmacéuticas antes de la administración a un sujeto. En consecuencia, un aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con otro aspecto de la invención, un proceso para la preparación de una composición farmacéutica incluye la mezcla de un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (IA) o sus sales, sus solvatos, etc., con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, 0,5 mg hasta 1 g, preferiblemente 1 mg hasta 700 mg, más preferiblemente 5 mg hasta 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (IA) o sus sales, sus solvatos, etc., dependiendo de la afección tratada, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. En una realización, las composiciones de dosificación unitaria son aquellas que contienen una dosis o sub-dosis diaria, como se indicó en esta patente con anterioridad, o una de sus fracciones apropiadas, de un principio activo. En forma adicional, dichas composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en el campo de la farmacia.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse para administración por una vía apropiada, por ejemplo por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones pueden prepararse por cualquier método conocido en el campo de la farmacia, por ejemplo asociando un compuesto de fórmula (I) con el(los) vehículo(s) o excipiente(s).

35 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

45 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención dependerá de una cantidad de factores incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del receptor final, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y quedará finalmente a criterio del médico que prescribe la medicación. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (IA) o sus sales, sus solvatos, etc. para el tratamiento de la anemia estará en general en el rango de 0,1 hasta 100 mg/kg de peso corporal de receptor por día y más usualmente en el rango de 1 hasta 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día usualmente será desde 70 hasta 700 mg y esta cantidad puede administrarse en una dosis única por día o en una cantidad de sub-dosis por día tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis dosis por día. O la dosificación puede realizarse en forma intermitente, tal como una vez día por medio, una vez por semana o una vez por mes. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, etc., puede determinarse como una proporción de la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula (I) *per se*. Se prevé que dosis similares resultarían apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones mencionadas anteriormente.

55 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener un compuesto de la invención. En una realización, las composiciones farmacéuticas pueden contener más de un compuesto de la invención. Por ejemplo,

en una realización determinada, las composiciones farmacéuticas pueden contener dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas pueden comprender además, opcionalmente, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

5 Como se usa en esta invención, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable involucrado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente puede ser compatible con los otros componentes de la composición farmacéutica cuando se mezclan de manera tal que se eviten las interacciones que sustancialmente reducen la eficacia del compuesto de la invención cuando se administran a un sujeto y las interacciones que producen las composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una forma de dosificación adaptada para administración al sujeto por la vía de administración deseada. Por ejemplo, una forma de dosificación incluye aquellas adaptadas para (1) administración oral (incluyendo bucal o sublingual) tal como comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, grageas, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y bolsitas; (2) administración parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica) tal como soluciones, suspensiones estériles y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal tal como supositorios; (5) inhalación nasal tal como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones; y (6) administración tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica) tal como cremas, ungüentos, lociones, soluciones, pastas, aerosoles, espumas y geles. Dichas composiciones pueden prepararse por cualquier método conocido en el campo de la farmacia, por ejemplo asociando un compuesto de fórmula (I) con el(los) vehículo(s) o excipiente(s).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

25 Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados pueden variar dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados pueden elegirse para una función particular que pueda servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de facilitar la producción de una forma de dosificación estable. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de facilitar el transporte o traslado del compuesto o los compuestos de la invención una vez administrados al sujeto desde un órgano, o una porción del cuerpo, a otro órgano o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad de potenciar el cumplimiento de los pacientes.

35 Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, solventes, co-solventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes enmasacarantes del sabor, agentes colorantes, agentes anti-aglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes potenciadores de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes reguladores del pH. La persona con experiencia apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden desempeñar más de una función y desempeñar funciones alternativas dependiendo de en qué proporción esté presente el excipiente en la formulación y qué otros componentes estén presentes en la formulación.

45 Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y la habilidad en la técnica para permitirles elegir los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados en las cantidades apropiadas para usar en la invención. Además, hay una cantidad de recursos que están disponibles para la persona con experiencia que describe excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados. Algunos ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Algunos de los métodos comúnmente usados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

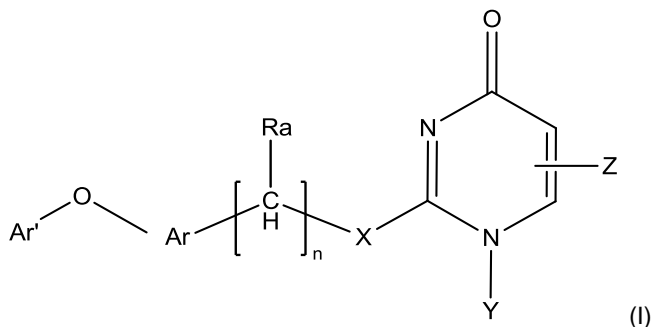
55 En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la invención y un diluyente o relleno. Los diluyentes y rellenos apropiados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ej., almidón de maíz y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (por ej., celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación oral sólida puede comprender, además, un aglutinante. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón (por ej., almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), gelatina, acacia, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por

ej., celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida puede comprender, además, un desintegrante. Los desintegrantes apropiados incluyen crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa, ácido alginico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación oral sólida puede comprender, además, un lubricante. Los lubricantes apropiados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.



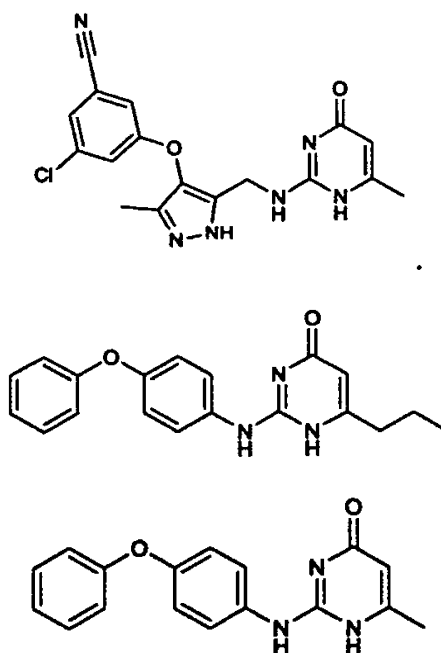
## REIVINDICACIONES

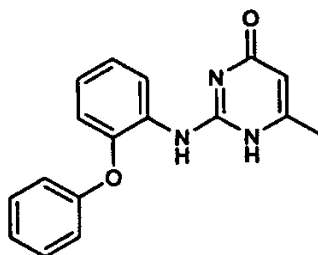
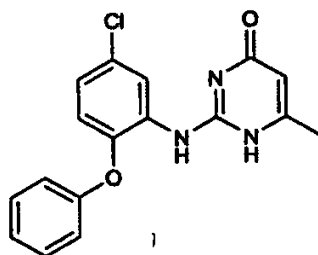
1. Un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



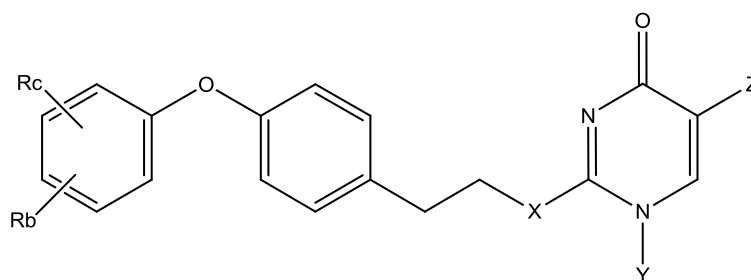
en donde:

- 5 n es 0, 1, 2 o 3;  
 X es CH<sub>2</sub>, O, S, NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 Y es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;  
 Z es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>C(=O)-heterocicloalquilo, en donde fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, CN, halo y -OH;  
 Ra es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 Ar es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  
 Ar' es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  
 20 con la salvedad de que cuando X es S y Z es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, Ar' no sea fenilo no sustituido; y excluyendo los compuestos





2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  
n es 1 o 2 ;
- 5 X es CH<sub>2</sub>, O, S, NH o NCH<sub>3</sub>;  
Y es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;
- Z es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-heteroarilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(=O)-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-heterocicloalquilo, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>C(=O)-heterocicloalquilo, en donde fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, CN, halo y -OH;
- 10 R<sub>a</sub> es hidrógeno o CH<sub>3</sub>;
- Ar es fenilo sustituido en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y CF<sub>3</sub>; y
- 15 Ar' es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye en forma opcional con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en CN, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y -O-haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde n es 2.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es O.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde Y es H o CH<sub>3</sub>.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Z es -CH<sub>2</sub>- pirimidinilo, sustituido con un sustituyente seleccionado de CH<sub>3</sub> u OCH<sub>3</sub>.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R<sub>a</sub> es hidrógeno.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Ar es fenilo sustituido.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde Ar' es fenilo sustituido con Cl y CF<sub>3</sub>.
- 25 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula (IA), o sus sales farmacéuticamente aceptables,



en donde

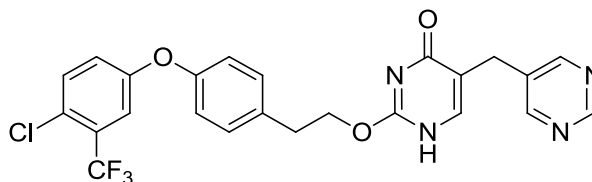
Z es  $-\text{CH}_2$ -pirimidinilo, en donde pirimidinilo se sustituye en forma opcional con un  $\text{OCH}_3$ ;

X es O;

5 Y es H; y

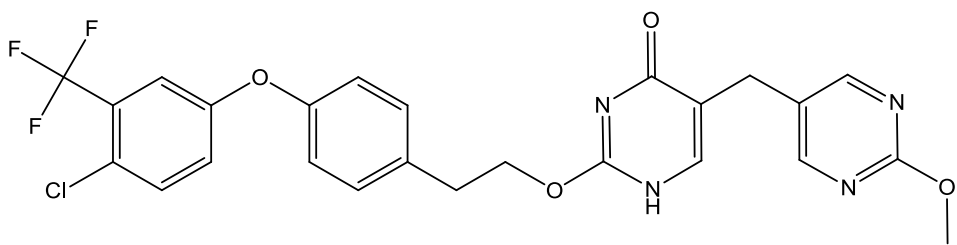
Rc y Rb son en forma independiente halo o  $\text{CF}_3$ .

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la estructura de



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 14. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer..

15 15. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la aterosclerosis.

20