

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 302**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2011** E 11772782 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** EP 2560653

54 Título: **Determinadas amino-pirimidinas, las composiciones de los mismos, y métodos para su uso**

30 Prioridad:

10.11.2010 US 412299 P
23.04.2010 US 327597 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2016

73 Titular/es:

CYTOKINETICS, INC. (100.0%)
280 East Grand Avenue
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

YANG, ZHE;
MUCI, ALEX R.;
WARRINGTON, JEFFREY;
BERGNES, GUSTAVE;
MORGAN, BRADLEY P.;
CHUANG, CHIHYUAN;
ROMERO, ANTONIO;
COLLIBEE, SCOTT;
QIAN, XIANGPING y
LU, PU-PING

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 586 302 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).

Determinadas amino-pirimidinas, las composiciones de los mismos, y métodos para su uso

Descripción

5 **[0001]** El citoesqueleto de las células del esqueleto y del músculo cardíaco, es único en comparación con el de todas las otras células. Consiste de un conjunto, casi cristalino, de proteínas del citoesqueleto estrechamente empaquetadas. El sarcómero se encuentra organizado elegantemente como un grupo estriado de filamentos delgados y gruesos. Los filamentos gruesos están compuestos por miosina, la proteína motora, responsable de la transducción de la energía química proveniente de la hidrólisis de ATP en fuerza y un movimiento dirigido. Los filamentos delgados están compuestos por monómeros de actina dispuestos de forma helicoidal. Existen cuatro proteínas reguladoras vinculadas a los filamentos de actina, las cuales permiten que la contracción pueda ser modulada por iones de calcio. El influjo intracelular de calcio inicia la contracción muscular; los filamentos gruesos y delgados se deslizan entre sí, impulsados por interacciones repetitivas de los dominios motores de miosina con los filamentos delgados de actina.

15 **[0002]** De las trece diferentes clases de células de miosina en humanos, la clase miosina-II es la responsable de la contracción de los músculos del esqueleto, cardíacos, y suaves. Esta clase miosina es significativamente diferente en composición de aminoácidos y en su estructura general a las otras doce clases de miosina específicas. La miosina-II forma homo-dímeros resultando en dos dominios de cabeza globular enlazados entre sí por una cola larga de hélice alfa superenrollada para formar el núcleo del filamento grueso del sarcómero. Las cabezas globulares tienen un dominio catalítico donde se lleva a cabo el enlace de actina y las funciones ATPasa de la miosina. Una vez enlazado a un filamento de actina, la liberación de fosfato (consultar ADP-Pi a ADP) indica un cambio en la conformación estructural del dominio catalítico, el cual, a su vez, altera la orientación del dominio del brazo de palanca de vinculación de cadena liviana que se extiende desde la cabeza globular; este movimiento se conoce como golpe de fuerza. Éste cambio en la orientación de la cabeza de la miosina en relación con la actina causa que el filamento grueso, del cual es parte, se mueva con respecto al filamento delgado de actina, al cual está enlazado. El desprendimiento de la cabeza globular del filamento de actina (regulado por Ca^{2+}) acompañado por el regreso del dominio catalítico y de la cadena liviana a su orientación/conformación inicial, completa el ciclo catalítico, responsable del movimiento intracelular y de la contracción muscular.

25 **[0003]** La tropomiosina y la troponina median el efecto del calcio en la interacción sobre la actina y la miosina. El complejo de troponina está formado por tres cadenas de polipéptido: troponina C, la cual vincula iones de calcio; troponina I, la cual se vincula con la actina; y troponina T, la cual se vincula con la tropomiosina. El complejo troponina-tropomiosina del esqueleto, regula los sitios de vinculación de la miosina, extendiéndose a varias unidades de actina al mismo tiempo.

30 **[0004]** La troponina, un complejo de tres polipéptidos descritos previamente, es una proteína accesoria que está cercanamente asociada con los filamentos de actina en los músculos vertebrales. El complejo de troponina actúa en conjunto con la forma muscular de tropomiosina para mediar la dependencia de Ca^{2+} de la actividad de la miosina ATPasa y por lo tanto regular la contracción muscular. Los polipéptidos de troponina T, I y C, lleva su nombre por sus actividades de vinculación con tropomiosina, inhibición, y vinculación con calcio, respectivamente. La troponina T se vincula con la tropomiosina y se cree que es responsable por el posicionamiento del complejo troponina en el filamento delgado muscular. La troponina I se vincula con actina, y el complejo formado por las troponinas I y T y tropomiosina inhibe la interacción de la actina y la miosina. La troponina C esquelética es capaz de vincular hasta cuatro moléculas de calcio. Los estudios sugieren que cuando el nivel de calcio y del músculo aumenta, la troponina C expone un espacio de enlace para la troponina I, alejándola de la actina. Esto causa que la molécula de tropomiosina también cambie su posición, exponiendo lugares de enlace de la miosina en la actina y estimulando la actividad ATPasa de la miosina.

35 **[0005]** El músculo esquelético humano está compuesto por diferentes tipos de fibras contráctiles, clasificadas por su tipo de miosina y son denominadas como fibras lentas o rápidas. La tabla 1 resumen las diferentes proteínas que componen estos tipos de músculos.

Tabla 1

	Tipo de Fibra Muscular	
	Esquelética Rápida	Esquelética Lenta
Cadena Rápida de Miosina	Ila (Ilb*), IIX/d	Cardíaca β
Troponina I (TnI)	TnI SK rápida	TnI SK lenta
Troponina T (TnT)	TnT SK rápida	TnT SK lenta
Troponina C (TnC)	TnC SK rápida	TnC lenta/cardíaca

Tropomiosina	TM-β / TM – α / TPM 3	TM-β / TM – αs
<ul style="list-style-type: none"> MHC IIb no se expresa en el músculo humano, pero está presente en roedores y otros mamíferos. 		

5 **[0006]** En humanos saludables, la mayor parte de músculos esqueléticos, están compuestos tanto de fibras rápidas como de fibras lentas, aunque las proporciones de cada una varía dependiendo del tipo de músculo. Las fibras esqueléticas rápidas, usualmente llamadas fibras tipo I, tiene mayor similitud estructural con el músculo cardíaco y tienden a ser usadas para control fino y postular. Usualmente tienen una gran capacidad oxidativa y son más resistentes a la fatiga con el uso continuo. Las fibras de músculo esquelético rápido, usualmente llamadas fibras tipo II, se clasifican en fibras oxidativas rápidas (IIa) y fibras glicolíticas rápidas (tipo IIx/d). Aun cuando estas fibras musculares tienen diferente tipo de miosina, comparten muchos componentes, incluyendo las proteínas regulatorias de troponina y tropomiosina. Las fibras rápidas de músculo esquelético tienden a ejercer mayor fuerza, pero se fatigan más rápidamente que las fibras lentas de músculo esquelético, y son funcionalmente útiles para movimientos agudos y a gran escala como, por ejemplo, al levantarse de una silla o corregir caídas.

15 **[0007]** Las contracciones musculares y la generación de fuerza están controladas por medio de estimulación nerviosa al inervar neuronas motoras. Cada neurona motora puede inervar muchas (aproximadamente 100-380) fibras musculares como un conjunto contráctil, conocido como unidad motora. Cuando se requiere que un músculo se contraiga, las neuronas motoras envían un estímulo como impulsos nerviosos (potenciales de acción) desde el tronco cerebral o médula espinal a cada fibra dentro de la unidad motora. La región contactada entre el nervio y las fibras musculares es una sinapsis especializada llamada unión neuromuscular (NMJ (neuromuscular junction)). Aquí, los potenciales de acción despolarizante de la membrana en el nervio son traducidos en un impulso en la fibra muscular por medio de la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh (acetylcholine)). ACh inicia un segundo potencial de acción en el músculo que se propaga rápidamente a lo largo de la fibra y dentro de las invaginaciones en las membranas, llamados túbulos T. Los túbulos T están conectados físicamente con almacenamientos de Ca²⁺ dentro del retículo sarcoplasmático (SR (sarcoplasmic reticulum)) del músculo por medio de un receptor de dihidropiridina (DHPR (dihydropyridine receptor)). La estimulación del DHPR activa un segundo canal de Ca²⁺ en el SR, el receptor de rianodina, para iniciar la liberación de Ca²⁺ desde los almacenamientos en el SR al citoplasma muscular, donde puede interactuar con el complejo de troponina para iniciar la contracción muscular. Si la estimulación muscular se detiene, el calcio regresa rápidamente al SR por medio de la bomba de Ca²⁺ dependiente de ATP, SERCA.

30 **[0008]** La función muscular puede verse comprometida en enfermedades por medio de varios mecanismos. Los ejemplos incluyen debilidad asociada con una edad avanzada (llamada sarcopenia) y síndromes de caquexia asociados con enfermedades como cáncer, fallas cardíacas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ((COPD) chronic obstructive pulmonary disease), enfermedad crónica de riñón/diálisis. La disfunción muscular severa puede generarse desde enfermedades neuromusculares (como, por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica (ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis)), atrofia muscular espinal (SMA (spinal muscular atrophy)) y miastenia gravis) o desde miopatías musculares (como, por ejemplo, distrofias musculares). Adicionalmente, la función muscular puede verse comprometida debido a carencias relacionadas a la rehabilitación, como aquellas asociadas con la recuperación de una cirugía (por ejemplo, debilidad muscular posterior a la cirugía), reposo en cama prolongado, o rehabilitación después de un derrame. Ejemplos adicionales de enfermedades o condiciones donde la función muscular se ve comprometida incluyen las enfermedades periféricas vasculares (por ejemplo, claudicación), síndrome de fatiga crónica, síndrome metabólico, y obesidad.

40 **[0009]** US2007/197507 revela sustitutos derivativos de urea, que son útiles en el tratamiento de insuficiencia cardíaca. US2007/197505 revela sustitutos derivativos de urea, que son útiles en el tratamiento de obesidad, sarcopenia, síndrome consuntivo, debilidad, espasmos musculares, caquexia, enfermedades neuromusculares (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, miopatías familiares o adquiridas o distrofias musculares), debilidad muscular después de la cirugía o después de un trauma, y otras condiciones.

45 **[0010]** De la misma forma, existe la necesidad del desarrollo de nuevos compuestos que puedan modular la contractibilidad del músculo esquelético. Existe aún la necesidad de agentes que exploren nuevos mecanismos de acción y que tengan mejores resultados, en relación al alivio de síntomas, seguridad, y mortalidad del paciente, tanto a corto plazo como a largo plazo; y, un mejor índice terapéutico.

[0011] Se provee un compuesto de acuerdo a la afirmación 1 o de otra forma una sal farmacéuticamente aceptable.

50 **[0012]** También se provee una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto descrito en este documento, o de otra forma una sal farmacéuticamente aceptable.

55 **[0013]** También se provee compuestos descritos en este documento, para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades o condiciones que responden a la modulación de la contractibilidad del sarcómero esquelético, por ejemplo, modulación del complejo de troponina del sarcómero de músculo esquelético rápido por medio de uno o más de miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I, y troponina T esquelética rápida, y fragmentos e

isómeros de los mismos.

[0014] Como se usa en esta especificación, las siguientes palabras y frases pretenden generalmente tener el significado que se especifica a continuación, a excepción de que el contexto en el cual se encuentran utilizadas lo indique de otra forma.

5 **[0015]** Las referencias a los compuestos en este documento incluyen formas iónicas, polimorfos, pseudo-polimorfos, formas amorfas, solvatos, co- cristales, quelatos, tautómeros y/o isótopos de los mismos. Los términos “forma cristalina”, “polimorfo”, y “nueva forma” pueden ser utilizados indistintamente en este documento, y se pretende que incluyan a todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudo-polimorfos, solvatos (incluyendo hidratos), co- cristales polimorfos insolvatados (incluyendo anhídridos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas, así como mezclas de las mismas, a menos que una forma particular cristalina o amorfa sea referida. En algunas implementaciones, las referencias a compuestos mencionados en este documento incluyen polimorfos, solvatos, y/o tautómeros. En algunas implementaciones, las referencias a compuestos mencionados en este documento incluyen polimorfos, solvatos, y/o co- cristales. En algunas implementaciones, las referencias a compuestos mencionados en este documento incluyen tautómeros. En algunas implementaciones, las referencias a los compuestos mencionados en este documento incluyen solvatos. De forma similar, el término “sales” incluye solvatos de las sales de los compuestos.

20 **[0016]** Los términos “opcional” u “opcionalmente” implican que el evento o circunstancia subsecuentemente descrita puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancias ocurren e instancias en las cuales no ocurren. Por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido” comprende a “alquilo” y “alquilo sustituido” como se define en este documento. Debe entenderse por los expertos en la materia, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrón de sustituciones estéricamente impráctico, sintéticamente no viable, y/o intrínsecamente inestable.

25 **[0017]** Cuando se da un rango de valores (por ejemplo, alquilo C₁₋₆), cada valor dentro del rango, así como todos los rangos intermedios están incluidos. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” incluye alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, C₃₋₅, C₄₋₅, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₃, C₂₋₃, y C₁₋₂.

[0018] Cuando una fracción es definida como opcionalmente sustituida, puede ser sustituida como ella misma o como parte de otra fracción. Por ejemplo, si R^x está definido como “alquilo C₁₋₆ o alquilo OC₁₋₆, donde el alquilo C₁₋₆ puede ser opcionalmente sustituido por un halógeno”, entonces, tanto el grupo alquilo C₁₋₆ independientemente o el grupo alquilo C₁₋₆ que forma parte del grupo alquilo OC₁₋₆, pueden ser sustituido con un halógeno.

30 **[0019]** El término “alquilo” comprende cadenas de carbono rectas o ramificadas que tienen el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, desde 1 hasta 20 átomos de carbono, o 1 hasta 8 átomos de carbono, o 1 hasta 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ comprende tanto cadenas rectas o cadenas ramificadas de alquilo que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Cuando se nombra un residuo de alquilo que tiene un número específico de átomos de carbono, todas las versiones ramificadas correctas que tengan ese número de átomos de carbono son referidas; por lo tanto, “propilo” incluye n- propilo e isopropilo; y “butilo” incluye n- butilo, sec- butilo, isobutilo y t- butilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, y 3-metilpentilo. El término “alquilo bajo” se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 carbonos.

40 **[0020]** El término “haloalquilo” incluye cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono) sustituido con al menos un átomo halógeno. En instancias en las que el grupo haloalquilo contiene más de un átomo halógeno, los halógenos pueden ser el mismo (por ejemplo, diclorometilo) o diferente (por ejemplo, clorofluorometilo). Ejemplos de grupos haloalquilos incluyen, pero no están limitados a, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,2-dicloroetilo, pentacloroetilo, y pentafluoretilo.

50 **[0021]** “Alqueno” se refiere a un alquilo ramificado o de cadena recta insaturada que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, 2 a 8, o 2 a 6 átomos de carbono) y al menos un enlace doble entre carbono y carbono derivado de la remoción de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes en el correspondiente alquilo. El grupo puede encontrarse en configuración cis o trans (configuración Z o E) tomando en consideración el(los) doble(s) enlace(s). Los grupos alquenos incluyen, pero no están limitados a, etenilo, propenilo (por ejemplo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo), y butenilo (por ejemplo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo). El término “Alquenos bajos” se refiere a grupos alquenos que tienen de 2 a 6 carbonos.

55 **[0022]** “Alquino” se refiere a un alquilo ramificado o de cadena recta insaturada que tiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, 2 a 8, o 2 a 6 átomos de carbono) y al menos un enlace triple entre carbono y carbono derivado de la remoción de dos moléculas de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes en el correspondiente alquilo. Los grupos alquinos incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propinilo (por ejemplo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo) y butinilo (por ejemplo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo). “Alquinos bajos” se

refiere a grupos alquililos que tienen de 2 a 6 carbonos.

[0023] "Cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico completamente saturado no aromático, que tiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, 3 a 10, o 3 a 8, o 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalquilo pueden ser mono-cíclicos o poli-cíclicos (por ejemplo, bi-cíclicos, tri-cíclicos). Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, así como grupos de anillos ligados o enjaulados (por ejemplo, norbornano, biciclo[2.2.2]octano). Adicionalmente, un anillo de un grupo cicloalquilo policíclico puede ser aromático, provisto que el grupo cicloalquilo policíclico esté enlazado con la estructura madre por medio de un carbono no aromático. Por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un carbono aromático) no se considera un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo policíclicos que consisten de un grupo cicloalquilo fusionado a un anillo aromático, se describen a continuación.

[0024] "Cicloalquenilo" indica un anillo carbocíclico no aromático, que contiene el número indicado de átomos de carbono (por ejemplo, 3 a 10, o 3 a 8, o 3 a 6 átomos de carbono en el anillo) y al menos un doble enlace entre carbono y carbono derivado de la remoción de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del cicloalquilo correspondiente. Los grupos cicloalquenilo pueden ser mono-cíclicos o poli-cíclicos (por ejemplo, bi-cíclicos, tri-cíclicos). Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, y ciclohexenilo, así como grupos de anillos ligados o enjaulados (por ejemplo, biciclo[2.2.2]octeno). Adicionalmente, un anillo de un grupo cicloalquenilo policíclico puede ser aromático, provisto que el grupo cicloalquenilo policíclico esté enlazado con la estructura madre por medio de un carbono no aromático. Por ejemplo, inden-1-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un carbono no aromático) es considerado un grupo cicloalquenilo, mientras inde-4-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo de carbono aromático) no es considerado un grupo cicloalquenilo. Ejemplos de grupos cicloalquenilo policíclicos que consisten de un grupo cicloalquenilo fusionado a un anillo aromático, se describen a continuación.

[0025] El término "arilo" indica un anillo aromático de átomos de carbono, que tiene el número indicado de átomos de carbono, por ejemplo, 6 a 12 o 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos arilo puede ser mono cíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). En algunas instancias, los dos anillos de un grupo arilo policíclico son aromáticos (por ejemplo, naftilo). En otras instancias, los grupos policíclicos arilo pueden incluir un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo) enlazado a un anillo aromático, provisto que el grupo policíclico arilo está enlazado a la estructura madre por medio de un átomo en el anillo aromático. Por lo tanto, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo aromático de carbono) se considera un grupo arilo, mientras el grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo no aromático de carbono) no se considera un grupo arilo. De forma similar, un grupo 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-8-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo aromático de carbono) se considera un grupo arilo, mientras el grupo 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo no aromático de carbón) no se considera un grupo arilo. Sin embargo, el término "arilo" no comprende o coincide con el término "heteroarilo", como se define en este documento, sin que importe el punto en que se enlazan (por ejemplo, tanto el grupo quinolin-5-ilo como el grupo quinolin-2-ilo son grupos heteroarilos). En algunas instancias, el grupo arilo es fenilo o naftilo. En algunas instancias, grupo arilo es fenilo. Ejemplos adicionales de grupos arilo que tienen un anillo de carbonos aromático enlazado a un anillo no aromático se describen a continuación.

[0026] El término "aralquilo" refiere a un residuo que tiene el número indicado de átomos de carbono (7 a 12 o 7 a 10 átomos de carbono) en el cual una fracción arilo está enlazada con la estructura madre por medio de un residuo alquilo. El residuo alquilo puede ser una cadena recta o ramificada. Ejemplos incluyen bencilo, fenetilo y 1-feniletilo.

[0027] El término "heteroarilo" indica un anillo aromático que contiene el número indicado de átomos de carbono (5 a 12, o 5 a 10 miembros en el heteroarilo) compuesto de uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3, o 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S con los demás átomos del anillo siendo carbono. Los grupos heteroarilo no contienen átomos de S y O adyacentes. En algunas ejecuciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 2. En algunas ejecuciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es más de 1. A menos que se especifique lo contrario, los grupos heteroarilo pueden estar enlazados a la estructura madre por medio de un átomo de carbono o nitrógeno, en cuanto la valencia lo permita. Por ejemplo, "piridilo" incluye a los grupos 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, y "pirrolilo" incluye a los grupos 1-pirrolilo, 2-pirrolilo y 3-pirrolilo. Cuando el nitrógeno se encuentra presente en un anillo heteroarilo, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, existir en un estado oxidativo (por ejemplo N^+-O^-). Adicionalmente, cuando el azufre está presente en un anillo heteroarilo, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, existir en un estado oxidativo (por ejemplo, S^+-O^- o SO_2). Los grupos heteroarilo pueden ser mono cíclicos o policíclicos (bicíclicos, tricíclicos).

[0028] En algunas instancias, el grupo heteroarilo es monocíclico. Por ejemplo, pirrol, pirazol, imidazol, triazol (por ejemplo, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol), tetrazol, furano, isoxazol, oxazol, oxadiazol (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazol,

1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol), tiofeno, isotiazol, tiazol, tiadiazol (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol), piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina (por ejemplo, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina) y tetrazina.

[0029] En algunas instancias, ambos anillos de un grupo heteroarilo policíclico son aromáticos. Los ejemplos incluyen indol, isoindol, indazol, benzoimidazol, benzotriazol, benzofurano, benzoxazol, benzisoxazol, benzoxadiazol, benzotiofeno, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotiadiazol, 1 H-pirrolol[2,3-b]piridina, 1 H-pirazol[3,4-b]piridina, 3H-imidazo[4,5-b]piridina, 3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridina, 1 H-pirrolol[3,2-b]piridina, 1 H-pirazol[4,3-b]piridina, 1H-imidazo[4,5-b]piridina, 1H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridina, 1H-pirrolol[2,3-c]piridina, 1 H-pirazol[3,4-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 3H-[1,2,3]triazol[4,5-c]piridina, 1 H-pirrolol[3,2-c]piridina, 1 H-pirazol[4,3-c]piridina, 1H-imidazo[4,5-c]piridina, 1 H-[1,2,3]triazol[4,5-c]piridina, furo[2,3-b]piridina, oxazol[5,4-b]piridina, isoxazol[5,4-b]piridina, [1,2,3]oxadiazol[5,4-b]piridina, furo[3,2-b]piridina, oxazol[4,5-b]piridina, isoxazol[4,5-b]piridina, [1,2,3]oxadiazol[4,5-b]piridina, furo[3,2-c]piridina, oxazol[5,4-c]piridina, isoxazol[5,4-c]piridina, [1,2,3]oxadiazol[5,4-c]piridina, furo[3,2-c]piridina, oxazol[4,5-c]piridina, isoxazol[4,5-c]piridina, [1,2,3]oxadiazol[4,5-c]piridina, tieno[2,3-b]piridina, tiazol[5,4-b]piridina, isotiazol[5,4-b]piridina, [1,2,3]tiadiazol[5,4-b]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tiazol[4,5-b]piridina, isotiazol[4,5-b]piridina, [1,2,3]tiadiazol[4,5-b]piridina, tieno[2,3-c]piridina, tiazol[5,4-c]piridina, isotiazol[5,4-c]piridina, [1,2,3]tiadiazol[5,4-c]piridina, tieno[3,2-c]piridina, tiazol[4,5-c]piridina, isotiazol[4,5-c]piridina, [1,2,3]tiadiazol[4,5-c]piridina, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina, talazina, naftiridina (por ejemplo, 1,8-naftiridina, 1,7-naftiridina, 1,6-naftiridina, 1,5-naftiridina, 2,7-naftiridina, 2,6-naftiridina), imidazo[1,2-a]piridina, 1H-pirazol[3,4-d]tiazol, 1 H-pirazol[4,3-d]tiazol y imidazo[2,1-b]tiazol.

[0030] En otras instancias, los grupos heteroarilo policíclicos pueden incluir un anillo no aromático (por ejemplo, ciclo alquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno) fusionados a un anillo heteroarilo, provisto que el grupo heteroarilo policíclico que está enlazado a la estructura madre por medio de un átomo en el anillo aromático. Por ejemplo, un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo aromático de carbono) se considera un grupo heteroarilo, mientras un grupo 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-5-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo no aromático de carbono) no se considera un grupo heteroarilo. Ejemplos de grupos heteroarilo policíclicos que consisten de un anillo heteroarilo fusionado a un anillo no aromático se describen a continuación.

[0031] El término "heterocicloalquilo" indica un anillo no aromático completamente saturado que tiene el número indicado de átomos (por ejemplo 3 a 10, o 3 a 7, miembros de heterocicloalquilo) compuesto de uno o más heteroátomos (por ejemplo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y con los demás átomos del anillo siendo carbono. Los grupos heterocicloalquilo pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen a oxiranilo, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo. Cuando el nitrógeno está presente en el anillo heterocicloalquilo, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, existir en un estado oxidativo (por ejemplo, N⁺-O⁻). Los ejemplos incluyen a N-óxido de piperidinilo y N-óxido de morfolinilo. Adicionalmente, cuando el azufre está presente en un anillo heterocicloalquilo, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, existir en un estado oxidativo (por ejemplo, S⁺-O⁻ o -SO₂). Los ejemplos incluyen a S-óxido de tiomorfolina y S,S-dióxido de tiomorfolina. Adicionalmente, un anillo de un grupo heterocicloalquilo policíclico puede ser aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo), provisto que el grupo heterocicloalquilo policíclico está enlazado a la estructura madre por medio de un carbono no aromático o un átomo de nitrógeno. Por ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo no aromático de nitrógeno) se considera un grupo heterocicloalquilo, mientras un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo aromático de carbono) no se considera un grupo heterocicloalquilo. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo policíclicos que consisten de un grupo heterocicloalquilo fusionado a un anillo aromático se describen a continuación.

[0032] El término "heterocicloalqueno" indica un anillo no aromático que tiene el número indicado de átomos (por ejemplo, 3 a 10, o 3 a 7, miembros de heterocicloalquilo) compuesto por uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionados entre N, O y S y con los átomos restantes del anillo siendo carbono, y al menos un doble enlace derivado de la remoción de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes, átomos de nitrógeno adyacentes, o átomos de carbono y átomos nitrógeno adyacentes del heterocicloalquilo correspondiente. Los grupos heterocicloalqueno pueden ser monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, bicíclicos, tricíclicos). Cuando el nitrógeno está presente en un anillo heterocicloalqueno, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, existir en un estado oxidativo (por ejemplo, N⁺-O⁻). Adicionalmente, cuando el azufre está presente en un anillo heterocicloalqueno, puede, cuando la naturaleza de los átomos y grupos adyacentes lo permita, existir en un estado oxidativo (por ejemplo, S⁺-O⁻ o -SO₂). Ejemplos de grupos heterocicloalqueno incluyen a dihidrofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dihidrotiofenilo (por ejemplo, 2,3-dihidrotiofenilo, 2,5-dihidrotiofenilo), dihidropirrolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-pirrolilo, 2,5-dihidro-1H-pirrolilo), dihidroimidazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo), piranilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo), tetrahidropiridinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo) y dihidropiridina (por ejemplo, 1,2-dihidropiridina, 1,4-dihidropiridina). Adicionalmente, un anillo de un grupo heterocicloalqueno policíclico puede ser aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo) provisto que el grupo

heterocicloalqueno policíclico este enlazado a la estructura madre por medio de un átomo de carbono o nitrógeno no aromático. Por ejemplo, un grupo 1,2-dihidroquinolin-1-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo no aromático de nitrógeno) se considera un grupo heterocicloalqueno, mientras el grupo 1,2-dihidroquinolin-8-ilo (donde una fracción está enlazada a la estructura madre por medio de un átomo aromático de carbono) no se considera un grupo heterocicloalqueno. Ejemplos de grupos heterocicloalqueno policíclicos que consisten de un grupo heterocicloalqueno fusionado a un anillo aromático se describen a continuación.

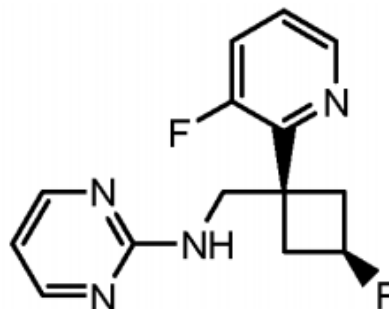
[0033] Ejemplos de anillos policíclicos que consisten de un anillo aromático (por ejemplo, arilo o heteroarilo) fusionados a un anillo no aromático (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno) incluyen a indenilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, indolinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1H-indazolilo, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, 1,3-dihidrobenzo[c]isoxazolilo, 2,3-dihidrobenzo[d]isoxazolilo, 2,3-dihidrobenzo[d]oxazolilo, 2,3-dihidrobenzo[b]tiofenilo, 1,3-dihidrobenzo[c]tiofenilo, 1,3-dihidrobenzo[c]isotiazolilo, 2,3-dihidrobenzo[d]isotiazolilo, 2,3-dihidrobenzo[d]tiazolilo, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridinilo, indolin-2-ona, indolin-3-ona, isoindolin-1-ona, 1,2-dihidroindazol-3-ona, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, benzofuran-2(3H)-ona, benzofuran-3(2H)-ona, isobenzofuran-1(3H)-ona, benzo[c]isoxazol-3(1 H)-ona, benzo[d]isoxazol-3(2H)-ona, benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-2(3H)-ona, benzo[b]tiofen-3(2H)-ona, benzo[c]tiofen-1(3H)-ona, benzo[c]isotiazol-3(1H)-ona, benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona, benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, 4,5-dihidropirrol[3,4-d]tiazol-6-ona, 1,2-dihidropirazol[3,4-d]tiazol-3-ona, quinolin-4(3H)-ona, quinazolin-4(3H)-ona, quinazoline-2,4(1H,3H)-diona, quinoxalin-2(1H)-ona, quinoxalina-2,3(1H,4H)-diona, cinnolin-4(3H)-ona, piridin-2(1 H)-ona, pirimidin-2(1 H)-ona, pirimidin-4(3H)-ona, piridazin-3(2H)-ona, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrol[3,2-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrol[2,3-c]piridin-2(3H)-ona, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona, 1,2-dihidropirazol[3,4-d]tiazol-3-ona y 4,5-dihidropirrol[3,4-d]tiazol-6-ona. Como se menciona en este documento, para que un anillo se considere un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno se determina por el átomo por el medio del cual la fracción está enlazada a la estructura madre.

[0034] El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

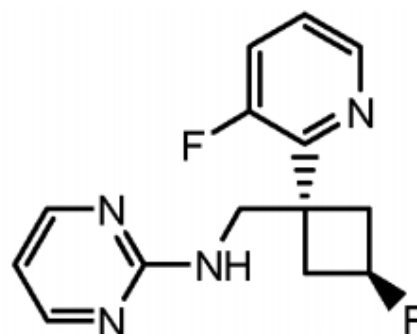
[0035] Los “isómeros” son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. Los “estereoisómeros” son isómeros que difieren únicamente en la forma en la que los átomos están ubicados en el espacio. Los “enantiómeros” son estereoisómeros que son imágenes espejo no superpuestas entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El símbolo “(±)” puede ser utilizado para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los “diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes espejo entre sí. Un “compuesto meso” o “meso isómero” es un miembro no ópticamente activo de un grupo de estereoisómeros. Los meso isómeros contienen dos o más estereocentros, pero no son quirales (esto es, un plano de simetría que existe dentro de la molécula). La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo al sistema R-S Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica de cada carbono quiral puede ser especificada por R o S. Compuestos resueltos, cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levógiro) en la cual rotan en el plano de luz polarizado en el largo de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos mencionados y/o descritos en este documento, contienen uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden presentar enantiómeros, diastereómeros, meso isómeros y otras formas estereoisoméricas. A menos que se indique lo contrario, los compuestos mencionados y/o descritos en este documento incluyen todos los posibles enantiómeros, diastereómeros, meso isómeros y otras formas estereoisoméricas, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los enantiómeros, diastereómeros, meso isómeros y otras formas estereoisoméricas, pueden ser preparadas utilizando sintones quirales o agentes quirales, o ser resueltos utilizando técnicas convencionales. A menos que se especifique de otra forma, cuando los compuestos mencionados y/o descritos en este documento contiene enlaces dobles olefinicos u otros centros de geometría asimétrica, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros E como isómeros Z.

[0036] La estereoquímica mostrada en las estructuras de compuestos cíclicos meso, no es absoluta; más bien la estereoquímica pretende indicar el posicionamiento de los sustituyentes entre sí, por ejemplo, *cis* o *trans*.

Por ejemplo,

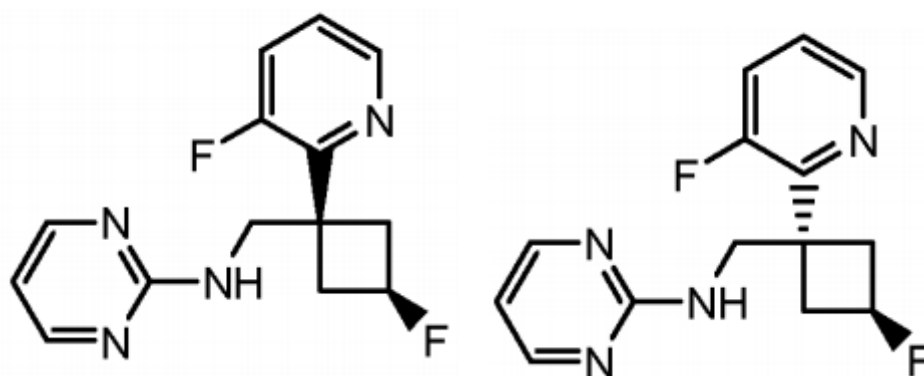


pretende designar un compuesto donde los sustituyentes de flúor y piridilo en el anillo de ciclobutilo se encuentran en una configuración *cis* con respecto al otro, mientras



- 5 pretende designar un compuesto donde los sustituyentes de flúor y piridilo en el anillo de ciclobutilo se encuentran en una configuración *trans* con respecto al otro.

[0037] Cuando un compuesto puede existir como uno o más meso isómeros, todos los posibles meso isómeros pretenden ser incluidos. Por ejemplo, el compuesto {[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil]pirimidin-2-ilamina pretende incluir tanto a los meso isómeros *cis* como *trans*:



- 10 y, y mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, los compuestos mencionados y/o descritos en este documento incluyen todos los posibles meso isómeros y mezclas de los mismos.

- 15 **[0038]** Los "tautómeros" son isómeros estructuralmente distintos que se inter-convierten por la tautomerización. La tautomerización es una forma de isomerización e incluye una tautomerización prototrópica o tautomerización de desplazamiento de protones, la cual se considera un subgrupo de la química ácido-base. La tautomerización prototrópica o tautomerización de desplazamiento de protones involucra la migración de un protón acompañado por cambios en el orden de enlace, usualmente el intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente.

Quando la tautomerización es posible (por ejemplo, en una solución), se puede alcanzar el equilibrio químico de los tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización ceto – enol. Un ejemplo específico de tautomerización ceto–enol es la interconversión un de los tautómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de tautómeros piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen fracciones capaces de tautomerización, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan todos sus posibles tautómeros.

[0039] El término “grupo protector” tiene el significado convencionalmente asociado con el mismo en la síntesis orgánica, por ejemplo, un grupo que selectivamente bloquea uno o más sitios relativos en un compuesto multifuncional de tal forma que, una reacción química puede ser selectivamente llevada a cabo en otro sitio reactivo no protegido, y de tal forma que el grupo pueda ser fácilmente removido después de que se complete la reacción selectiva. Se menciona una variedad de grupos protectores, por ejemplo, en T.H. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos Protectores en Síntesis Orgánica), Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York (1999). Por ejemplo, una “forma protegida hidroxilo” contiene al menos un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector hidroxilo. De la misma forma, las aminas y otros grupos reactivos pueden ser protegidos de forma similar.

[0040] El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que mantienen las propiedades y la efectividad biológica de los compuestos descritos en este documento y no son biológicamente o de otra forma indeseables. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables puede encontrarse en Berge et al., Pharmaceutical Salts (Sales Farmacéuticas), J. Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas), enero 1977, 66(1), 1-19. En muchos casos, los compuestos descritos en este documento son capaces de formar sales ácidas y/o básicas debido a la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden ser formadas con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos que pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos que pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maléico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido esteárico y ácido salicílico. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden estar formadas por bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas que pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, y aluminio. Las bases orgánicas que pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias; aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que ocurren naturalmente; aminas cíclicas; y resinas básicas de intercambio de iones. Ejemplos de bases orgánicas incluyen a isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. En algunas ejecuciones, la sal de adición básica farmacéuticamente aceptable es elegida entre sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

[0041] Si el compuesto descrito en este documento se obtiene como una sal de adición ácida, la base libre puede ser obtenida al volver básica una solución de la sal ácida. Por otro lado, si el compuesto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede ser producida al disolver la base libre en un solvente orgánico apropiado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para la preparación de sales de adición ácida desde compuestos básicos (ver, por ejemplo, Berge et al., Pharmaceutical Salts (Sales Farmacéuticas) , J. Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas), Enero 1977, 66(1), 1-19). Aquellas personas expertas en la materia, reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden ser utilizadas para la preparación de sales de adición farmacéuticamente aceptables.

[0042] Un “solvato” está formado por la interacción de un solvente y un compuesto. Solventes apropiados incluyen, por ejemplo, agua y alcoholes (por ejemplo, etanol). Los solvatos incluyen hidratos en cualquier proporción de compuesto y agua, tal como los mono-hidratos, di-hidratos y hemi-hidratos.

[0043] Un “quelato” se forma por la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos. El término “compuesto” pretende incluir quelatos de compuestos. De forma similar, el término “sales” incluye quelatos de sales y, el término “solvatos” incluye quelatos de solvatos.

[0044] Un “complejo no covalente” está formado por la interacción de un compuesto y otra molécula donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede ocurrir por medio de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno, e interacciones electrostáticas (también conocidas como enlaces iónicos). Dichos complejos no covalentes se incluyen en el término “compuesto”.

[0045] El “profármaco” se refiere a una sustancia administrada de forma inactiva o menos activa, que luego es transformada (por ejemplo, por procesamiento metabólico del profármaco en el cuerpo) en un compuesto activo. La lógica detrás de administrar un profármaco es el optimizar la absorción, distribución, metabolismo, y/o excreción del fármaco. Los profármacos pueden ser obtenidos al hacer un derivativo de un compuesto activo (por ejemplo, un compuesto mencionado y/o descrito en este documento) que se someterá a un proceso de transformación bajo las

condiciones de uso (por ejemplo, dentro del cuerpo) para formar el compuesto activo la transformación del profármaco en el compuesto activo puede ser un proceso espontáneo (por ejemplo, por medio de una reacción de hidrólisis) o puede ser catalizado o inducido por otro agente (por ejemplo una enzima, luz, un ácido o una base, y/o temperatura). El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso (por ejemplo, una enzima presente en las células a las cuales se administra el profármaco, o las condiciones ácidas del estómago) o el agente puede ser administrado de forma exógena. Los profármacos pueden ser obtenidos al convertir uno o más grupos funcionales del compuesto activo en otro grupo funcional, el cual luego es convertido nuevamente en su grupo funcional original cuando se administra al cuerpo. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede ser convertido en un grupo sulfonato, fosfato, éster o carbonato, los cuales luego puede ser hidrolizados in vivo al grupo hidroxilo. De forma similar, un grupo funcional amino, puede ser convertido, por ejemplo, en un grupo funcional amida, carbamato, imina, urea, fosfenil, fosforilo o sulfenilo, el cual puede ser hidrolizado in vivo al grupo amino. Un grupo funcional carboxilo puede ser convertido, por ejemplo, en un grupo funcional éster (incluyendo ésteres sinilos y tioésteres), amida o hidrazida, el cual puede ser hidrolizado in vivo en un grupo carboxilo. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se encuentran limitados a, fosfato, acetato, formato y derivados de grupos funcionales benzoato (tal como grupos alcohol o amina) presentes en los compuestos mencionados y/o descritos en este documento.

[0046] Los compuestos mencionados y/o descritos en este documento pueden ser formas isotónicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en su contenido de ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C y/o ^{14}C . En una ejecución, el compuesto contiene al menos un átomo de deuterio. Dichas formas deuteradas pueden ser hechas, por ejemplo, por el procedimiento descrito en U.S. Patente No. 5,846,514 y 6,334,997. Dichos compuestos deuterados pueden mejorar la eficacia e incrementar la duración de acción de los compuestos mencionados y/o descritos en este documento. Los compuestos sustituidos con deuterio pueden ser sintetizados por medio de varios métodos, como los descritos en: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development (Avances Recientes En La Síntesis Y Aplicación De Compuestos Con Marcación Radiactiva Para El Descubrimiento Y Desarrollo De Fármacos), Curr. Pharm. Des., 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates (La Síntesis De Compuestos Con Marcación Radiactiva Por Medio De Intermediarios Órgano-Metálicos), Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; y Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds (Síntesis De Compuestos Con Marcación Radioactiva), J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[0047] El término “portador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, coberturas, agentes antibacteriales y antimicóticos, agentes isotónicos y de absorción lenta, y similares. El uso de dichos medios o agentes para sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la práctica. Con la excepción de cualquier medio convencional o agente que sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticas. Ingredientes activos suplementarios también puede ser incorporados a la composición farmacéutica.

[0048] El término “agente activo” se utiliza para indicar un compuesto que tiene actividad biológica. En algunas ejecuciones, un “agente activo” es aquel que tiene una utilidad terapéutica. En algunas ejecuciones, el compuesto mejora al menos un aspecto de la función o actividad del músculo esquelético, tal como la potencia, la fuerza del músculo esquelético, la resistencia del músculo esquelético, el consumo de oxígeno, la eficiencia, y/o la sensibilidad al calcio. En algunas ejecuciones, un agente activo es aquel descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0049] Los términos “paciente” y “sujeto” se refieren a un animal, tal como un mamífero, ave o pez. En algunas ejecuciones, el paciente o sujeto es un mamífero. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, ratones, ratas, perros, gatos, cerdos, ovejas, caballos, vacas y humanos. En algunas ejecuciones, el paciente o sujeto es un humano, por ejemplo, un humano que ha sido o será el objeto del tratamiento, observación o experimento. Los compuestos, composiciones y métodos descritos en este documento pueden ser útiles tanto para la terapia en humanos como para aplicaciones veterinarias.

[0050] Como se usa en este documento, “músculo esquelético” incluye a los tejidos del músculo esquelético, así como a sus componentes, tal como las fibras del músculo esquelético, las miofibrillas que comprenden la fibra del músculo esquelético, el sarcómero esquelético que comprende las miofibrillas y los componentes varios del sarcómero esquelético descritos en este documento, incluyendo miosina esquelética, actina esquelética, tropomiosina esquelética, troponina C esquelética, troponina I esquelética, troponina T esquelética y fragmentos e isómeros de los mismos. En algunas ejecuciones, el “músculo esquelético” incluye tejidos de músculo esquelético rápido, así como sus componentes, tal como, fibras de músculo esquelético rápido, las miofibrillas que comprenden las fibras del músculo esquelético rápido, el sarcómero esquelético rápido que comprende las miofibrillas, y los varios componentes del sarcómero esquelético rápido descritos en este documento, incluyendo miosina esquelética rápida, actina esquelética rápida, tropomiosina esquelética rápida, troponina C esquelética rápida, troponina I esquelética rápida, troponina T esquelética rápida y fragmentos e isómeros de los mismos. El músculo esquelético no incluye al músculo cardíaco o a una combinación de componentes sarcoméricos, que ocurre en dicha combinación en todo el músculo cardíaco.

[0051] Como se utilizan este documento, el término “terapéutico” se refiere a la habilidad de modular la contractibilidad del músculo esquelético rápido. Como se utilizan este documento, el término “modulación” (y

términos relacionados, tal como, “modulado”, “modulador”) se refiere a un cambio en la función o eficiencia de uno o más componentes del sarcómero del músculo esquelético rápido, incluyendo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I, y troponina T del músculo esquelético rápido, incluyendo fragmentos e isómeros de los mismos, como una respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto descrito en este documento, relativo a la actividad del sarcómero esquelético rápido cuando existe ausencia de dicho compuesto. El cambio puede ser un incremento en la actividad (potenciación) o una reducción en la actividad (inhibición), y puede deberse a la interacción directa del compuesto con el sarcómero, o a la interacción del compuesto con uno o más factores que afectan el sarcómero o uno o más de sus componentes. En algunas ejecuciones, la modulación es una potenciación de la función o eficiencia de uno o más de los componentes del sarcómero del músculo esquelético rápido, incluyendo miosina, actina, tropomiosina, troponina C, troponina I, y troponina T del músculo esquelético rápido, incluyendo fragmentos e isómeros del mismo. La modulación puede ser mediada por cualquier mecanismo y a cualquier nivel fisiológico, por ejemplo, por medio de la sensibilización del sarcómero esquelético rápido para que se contraiga en concentraciones menores de Ca^{2+} . Como se utiliza este documento, “eficiencia” o “eficiencia muscular” significa la proporción de producción de trabajo mecánico relativo al costo metabólico total.

[0052] El término “cantidad terapéuticamente efectiva” o “cantidad efectiva” se refiere la cantidad de un compuesto mencionado y/o descrito en este documento que es suficiente para afectar el tratamiento, como se define este documento, cuando es administrado a un paciente que tiene la necesidad de dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto puede ser la cantidad suficiente para tratar una enfermedad que responde a la modulación del músculo esquelético rápido. La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo de, por ejemplo, el sujeto y la condición de la enfermedad a ser tratada, el peso y edad del sujeto, la intensidad de la condición médica, el compuesto en particular, el régimen de dosificación a ser seguido, el horario de administración, la forma de administración; todos estos factores pueden ser fácilmente determinados por una persona experta en la materia. La cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada experimentalmente, por ejemplo, al valorar la concentración de la especie química en la sangre, o de forma teórica, al calcular su biodisponibilidad.

[0053] El término “tratamiento” (y los términos relacionados, tales como “tratar”, “tratado”, “tratando”) incluye uno o más de: previniendo una enfermedad o desorden (por ejemplo, causa que los síntomas clínicos o la enfermedad o desorden no se desarrollen); reprimiendo una enfermedad o desorden, retrasando o deteniendo el desarrollo de síntomas clínicos de una enfermedad o desorden; y/o aliviando una enfermedad o desorden (por ejemplo, causando alivio o retroceso en los síntomas clínicos). El término comprende situaciones donde la enfermedad o desorden ya está siendo experimentada por el paciente, así como situaciones donde la enfermedad o desorden aún no está siendo experimentada por el paciente, pero se espera que lo haga. El término cubre tanto la reducción completa como la parcial, o la prevención de la condición o desorden, y la reducción de forma completa o parcial los síntomas clínicos de un desorden o enfermedad. Por lo tanto, los compuestos descritos y/o mencionados en este documento pueden prevenir la evolución una enfermedad o desorden existente, apoyar el manejo del enfermedad o desorden, o reducir o eliminar la enfermedad o desorden. Cuando se utilizan de forma profiláctica, los compuestos mencionados y/o descritos en este documento, pueden prevenir el desarrollo de un desorden o enfermedad o reducir el alcance que puede alcanzar una enfermedad o desorden.

Como se utiliza en este documento, la “potencia” de un músculo significa el tiempo de trabajo/ciclo y se puede escalar desde unidades de tiempo PoLo/ciclo basándose en las propiedades del músculo. La potencia puede ser modulada al cambiar, por ejemplo, parámetros de activación durante cambios cíclicos de tamaño, incluyendo el ritmo de activación (fase de activación) y el período de activación (ciclo de función).

[0054] El término “ATPasa” se refiere a una enzima que hidroliza ATP. ATPasa incluye proteínas que circunscriben motores moleculares como, por ejemplo, las miosinas.

[0055] Como se utiliza en este documento, “enlace selectivo” o “enlace selectivamente” se refiere al enlace preferencial a una proteína objetivo en un tipo de músculo o de fibra muscular en lugar de a otros tipos. Por ejemplo, un compuesto se enlaza selectivamente a la troponina C esquelética rápida si el compuesto enlaza preferencialmente troponina C en el complejo de troponina de una fibra ocular esquelética rápida, o sarcómero, en comparación con troponina C en el complejo de troponina de una fibra muscular lenta o sarcómero, o con troponina C en el complejo de troponina de un sarcómero cardíaco.

[0056] Se provee un compuesto seleccionado entre

4-fluoro-3-(2-([2-(3-fluoro(2-piridilo))-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida;
 4-fluoro-3-[2-(((3-fluoro(2-piridilo))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]benzamida;
 4-fluoro-3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridilo))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]benzamida;
 {4-fluoro-3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridilo))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-metilcarboxamida;
 {4-fluoro-3-[2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridilo))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]fenil}-
 metilcarboxamida;
 4-fluoro-3-(2-((trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-hidroxibenzamida;
 3-(2-((trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-N-metilbenzamida;
 4-[2-([3-fluoro-2-piridilo)ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]piridin-2-carboxamida;

- 4-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridilo))ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]piridina-2-carboxamida;
 4-[2-((trans-3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridilo))ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]piridina-2-carboxamida, o una sal farmacéutica aceptable;
- 1-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridilo))ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-((trans-3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridilo))ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]pirazol-4-carboxamida;
 1-(2-((3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(2-((trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1 H-pirrole-3-carboxamida;
- 2-[2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 2-(2-(2-((1-(3-cloropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)tiazol-5-il)acetamida; and
- 2-(2-((trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)tiazol-5-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0057] Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento modulan la contractibilidad del sarcómero esquelético. Específicamente, los compuestos modulan el complejo de troponina del sarcómero del músculo esquelético rápido por medio de uno o más de: miosina esquelética rápida, actina esquelética rápida, tropomiosina esquelética rápida, troponina C esquelética rápida, troponina I esquelética rápida, y troponina T esquelética rápida, y fragmentos e isoformas de los mismos. Como se utiliza en este contexto, "modular" significa incrementar o disminuir la actividad. En algunas instancias, los compuestos descritos y/o mencionados en este documento, potencian (esto es, incrementan la actividad) de una o más de: miosina esquelética rápida, actina esquelética rápida, tropomiosina esquelética rápida, troponina C esquelética rápida, troponina I esquelética rápida, y troponina T esquelética rápida, y fragmentos e isoformas de los mismos. En otras instancias, los compuestos descritos y/o mencionados en este documento, inhiben (esto es, disminuyen la actividad) de una o más de: miosina esquelética rápida, actina esquelética rápida, tropomiosina esquelética rápida, troponina C esquelética rápida, troponina I esquelética rápida, y troponina T esquelética rápida, y fragmentos e isoformas de los mismos.

[0058] Tanto en escenarios pre-clínicos como clínicos, los activadores del complejo de troponina esquelético rápido han mostrado que pueden amplificar la respuesta del músculo esquelético rápido a la estimulación nerviosa, resultando en un incremento en el desarrollo de fuerza muscular a una activación muscular submáxima (ver, por ejemplo, Russell et al., "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force in vitro and in situ (El Activador De Troponina Esquelética Rápida, CK-2017357, Incrementa La Fuerza Del Músculo Esquelético In Vitro E In Situ)", 2009 Experimental Biology Conference (Conferencia De Biología Experimental), Nueva Orleans, LA, Abril 2009). Los activadores del complejo de troponina esquelética rápida han mostrado que incrementan la sensibilidad de las fibras desolladas de músculo esquelético al calcio, y en músculos vivos a la frecuencia de estimulación, cada uno resultando en un incremento en el desarrollo de fuerza muscular a una activación muscular submáxima. Dichos activadores también muestran una reducción en la fatiga muscular y/o un incremento en el tiempo total requerido para la fatiga en condiciones normales o bajas de oxigenación. (ver, por ejemplo, Russell et al., "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force and Reduces Muscle Fatigue in vitro and in situ (El Activador de Troponina Esquelética Rápida, CK-2017357, Incrementa la Fuerza del Músculo Esquelético y Reduce la Fatiga Muscular in vitro e in situ)", 5ta Conferencia de Caquexia, Barcelona, España, Diciembre 2009; Hinken et al., "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an in situ Model of Vascular Insufficiency (El Activador de Troponina Esquelética Rápida, CK-2017357, Reduce la Fatiga Muscular en un Modelo in situ de Insuficiencia Vascular)", Reunión Anual de la Sociedad para la Medicina Vascular, 2010: 21° Sesiones Científicas Anuales, Cleveland, OH, Abril 2010). El incremento en la fuerza muscular en respuesta a la información transmitida por los nervios, ha sido demostrado también en voluntarios humanos sanos (ver, por ejemplo, Hansen et al., "CK-2017357, a Novel Activator of Fast Skeletal Muscle, Increases Isometric Force Evoked by Electrical Stimulation of the Anterior Tibialis Muscle in Healthy Male Subjects (Un Activador Novedoso Del Músculo Esquelético Rápido, Incrementa la Fuerza Isométrica Evocada por Estimulación Eléctrica del Músculo Tibial Anterior en Sujetos Masculinos Sanos)", Reunión Anual No.40 de la Sociedad Para la Neurociencia: Neurociencia 2010, Noviembre 2010). La investigación, en modelos pre clínicos adicionales, de la función muscular sugiere que los activadores del complejo de troponina esquelético rápido también causan un incremento en el poder muscular y/o potencia. Estas propiedades farmacológicas sugieren que este mecanismo de acción puede ser aplicable a condiciones, por ejemplo, donde la función neuromuscular está afectada.

Se mencionan métodos para mejorar la eficiencia muscular esquelética rápida en un paciente que así lo necesite, comprendiendo la administración, a dicho paciente, de una cantidad efectiva de un compuesto o composición descrita y/o mencionada en este documento, que selectivamente se enlaza con el complejo de troponina de la fibra muscular esquelética rápida o sarcómero. En algunas aplicaciones, el compuesto mencionado y/o descrito en este documento activa las fibras del músculo esquelético rápido o sarcómero. En algunas ejecuciones, la administración de un compuesto mencionado y/o descrito en este documento, resulta en un incremento de la potencia del músculo esquelético rápido. En algunas ejecuciones, la administración de un compuesto mencionado y/o descrito en este documento resulta en un incremento en la sensibilidad de las fibras del músculo esquelético rápido o sarcómero a

los iones de calcio, en comparación con las fibras de músculo esquelético rápido o sarcómero no tratado con dicho compuesto. En algunas ejecuciones, la administración de un compuesto mencionado y/o descrito en este documento resulta en una menor concentración de iones de calcio causando que la miosina del músculo esquelético rápido se enlace con la actina. En algunas ejecuciones, la administración de un compuesto mencionado y/o descrito en este documento resulta en una generación de fuerza de la fibra muscular esquelética rápida mayor a niveles submáximos de activación muscular.

[0059] También se menciona un método para sensibilizar la fibra del músculo esquelético rápido para producir fuerza en respuesta a una menor concentración de iones de calcio, comprendiendo el contacto de las fibras del músculo esquelético rápido con un compuesto o composición descrita y/o mencionada en este documento, que selectivamente enlaza los complejos de troponina en el sarcómero del músculo esquelético rápido. En algunas ejecuciones, el contacto de la fibra del músculo esquelético rápido con el compuesto, resulta en la activación de la fibra del músculo esquelético rápido a menores concentraciones de iones de calcio que en la fibra del músculo esquelético rápido no tratada. En algunas ejecuciones, el contacto de la fibra del músculo esquelético rápido con el compuesto, resulta en la producción de mayor fuerza en una concentración menor de iones de calcio en comparación con la fibra del músculo esquelético rápido no tratada.

[0060] También se menciona un método para aumentar el tiempo para llegar a la fatiga del músculo esquelético rápido para un paciente que así lo necesite; comprende el contacto de las de las fibras del músculo esquelético rápido con un compuesto o composición descrita y/o mencionada en este documento, que selectivamente se enlaza con los complejos de troponina de la fibra del músculo esquelético rápido. En algunas ejecuciones, el compuesto se enlaza para formar complejos ligando- troponina- ion calcio que activan las fibras del músculo esquelético rápido. En algunas ejecuciones, la formación de complejos y/o la activación de la fibra del músculo esquelético rápido resulta en una mejora de fuerza y/o un mayor tiempo para llegar la fatiga en comparación con fibras de músculo esquelético rápido no tratadas, contactadas con una concentración similar de iones de calcio.

[0061] Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritas y/o mencionadas en este documento tienen la capacidad de modular la contractibilidad del sarcómero esquelético rápido in vivo, y pueden tener una aplicación tanto para enfermedades en humanos, como en animales. La modulación sería deseable en una gran cantidad de condiciones o enfermedades, incluyendo, pero sin limitarse a, 1) desórdenes neuromusculares, por ejemplo, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis)), Atrofia Muscular Espinal (SMA (Spinal Muscular Atrophy)), neuropatías periféricas y miastenia gravis; 2) desórdenes del músculo voluntario, incluyendo distrofias musculares, miopatías y condiciones de desgaste muscular, por ejemplo, síndromes de sarcopenia y caquexia (por ejemplo, síndromes de caquexia causados por enfermedades tales como el cáncer, falla cardíaca, enfermedad crónica obstrucción pulmonar (COPD(chronic obstructive pulmonary disease)), y enfermedad crónica de riñón/diálisis, y déficits relacionados a la rehabilitación, por ejemplo, aquellos asociados con la recuperación de una cirugía (por ejemplo, debilidad muscular post quirúrgica) reposo en cama prolongado o rehabilitación de un infarto; 3) desórdenes del sistema nervioso central (CNS(central nervous system)) en los cuales la debilidad, atrofia y fatiga muscular son síntomas prominentes, por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, infarto y daños en la médula espinal; y 4) síntomas musculares con raíz en desórdenes sistémicos, incluyendo la Enfermedad Vascul Periférica (PVD(Peripheral Vascular Disease)) o Enfermedad Arterial Periférica (PAD(Peripheral Arterial Disease)) (por ejemplo, claudicación), síndrome metabólico, síndrome de fatiga crónica, obesidad y debilidad debido al envejecimiento.

[0062] Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser usadas para tratar enfermedades neuromusculares, por ejemplo, enfermedades que afectan cualquier parte de la unidad del nervio muscular. Las enfermedades neuromusculares incluyen, por ejemplo: 1) enfermedades de la unidad motora, incluyendo pero sin limitarse a Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis)) incluyendo las variables de esclerosis bulbar y esclerosis lateral primaria (PLS (primary lateral sclerosis)); atrofia muscular espinal tipos 1-4; síndrome de Kennedy; síndrome post-polio; neuropatías motoras incluyendo, por ejemplo, enfermedad de polineuropatía crítica; neuropatía motora multifocal con bloque de conducción; enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y otras enfermedades motoras hereditarias y neuropatías sensoriales; y síndrome de Guillain-Barre, 2) desórdenes de la unión neuromuscular, incluyendo miastenia gravis, síndrome de miastenia de Lambert-Eaton, y bloqueos neuromusculares prolongados debido a drogas o toxinas; y 3) neuropatías periféricas, tal como, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, neuropatía diabética, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, lesiones traumáticas de nervios periféricos, neuropatía de lepra, neuropatía vascular, dermatomiositis/polimiositis y neuropatía de Friedreich Ataxia.

[0063] Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar desórdenes de músculos voluntarios. Los desórdenes de músculos voluntarios incluyen 1) distrofias musculares (incluyendo, por ejemplo, distrofias de Duchenne, Becker, LimbGirdle, facioescapulohumeral, distrofia muscular de cinturas, Emery-Dreyfus, oculofaringeal y congénita); y 2) miopatías, por ejemplo, miopatía nemalínica, enfermedad del núcleo central, miopatías congénitas, miopatías mitocondriales, miopatía aguda; miopatías inflamatorias (tal como, dermatomiositis/polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión), miopatías endocrinas (tal como, aquellas asociadas con hiper o hipotiroidismo), síndrome o enfermedad de Cushing o Addison y desórdenes de la glándula pituitaria, miopatías metabólicas (tal como, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, por ejemplo enfermedad de McArdle, enfermedad Pompe, etc.), Miopatía inducida por drogas (estatinas, fármacos anti

retrovirales, miopatía por esteroides) enfermedad de restricción pulmonar, sarcoidosis, síndrome de Schwartz-Jampel, atrofas musculares focalizadas, y miopatías distales.

5 **[0064]** El compuesto y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis)). ALS es una enfermedad que
 10 generalmente inicia tardíamente en la vida (50+ años) y tiene una progresión rápida desde debilidad inicial de extremidades hasta parálisis y muerte. La expectativa de vida comúnmente, después del diagnóstico, es de 3-5 años. La causa de la enfermedad, para casi todos los pacientes de ALS, es desconocida (llamada forma espontánea) mientras una pequeña porción de los pacientes tiene una forma heredada (familiar) de la enfermedad. La condición causa una muerte progresiva de las neuronas motoras por causas que no están claras. Las unidades
 15 motoras sobrevivientes intentan compensar a las muertas al enervar más fibras (llamado germinación) pero, esto únicamente puede corregir parcialmente la función muscular, ya que los músculos subsecuentemente tienen más facilidad de tener problemas de coordinación y fatiga. Eventualmente, las neuronas motoras sobrevivientes mueren, resultando en una parálisis completa del músculo afectado. Esta enfermedad es comúnmente fatal debido a la pérdida eventual de inervación del diafragma, resultando en una falla respiratoria. Las opciones de tratamiento para tratar ALS, actualmente, son limitadas.

20 **[0065]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar Atrofia Muscular Espinal (SMA (Spinal Muscular Atrophy)). SMA es un desorden genético que se da a partir de la mutación de una proteína, SMN1, que aparentemente es requerida para la salud y supervivencia de las neuronas motoras. Esta enfermedad es más común en niños ya que la mayor parte de pacientes únicamente sobreviven hasta la edad de 11-12 años. Al momento no existe un tratamiento disponible para SMA.

25 **[0066]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento podrían ser usadas para tratar miastenia gravis. Miastenia gravis es una enfermedad autoinmune neuromuscular crónica donde el cuerpo produce anticuerpos que bloquean, alteran, o destruyen proteínas relacionadas con las señales hacia la unión neuromuscular, por lo tanto, previenen que las contracciones musculares ocurran. Estas proteínas incluyen al
 30 receptor nicotínico (AChR(nicotinic acetylcholine receptor)) o, menos frecuentemente, tirosina quinasa específica al músculo (MuSK(muscle-specific tyrosine kinase)) involucrada en la aglomeración de AChR (Drachman, N. Eng. J. of Med., 330:1797-1810, 1994). La enfermedad se caracteriza por grados variantes de debilidad de los músculos esqueléticos (voluntarios) del cuerpo. La miastenia gravis se caracteriza por debilidad muscular que incrementa durante periodos de actividad y mejora después de periodos de descanso. Aun cuando la miastenia gravis puede afectar cualquier músculo voluntario, algunos músculos, tales como aquellos que controlan el movimiento del ojo y del párpado, la expresión facial, el masticado, el habla, y la ingestión están comúnmente, pero no siempre, involucrados en esta enfermedad. Los músculos que controlan la respiración y el cuello y el movimiento de extremidades también pueden verse afectados. En la mayoría de casos, el primer síntoma que puede ser notado es la debilidad en el músculo del ojo. En otros casos, se presenta una dificultad al tragar y problemas de dicción como
 35 primeros síntomas. El grado en el cual la debilidad muscular está involucrada en miastenia gravis varía mucho entre pacientes, con un rango desde una forma localizada, limitada a los músculos oculares (miastenia ocular), hasta una forma severa o generalizada en la cual muchos músculos - en algunos casos inclusive aquellos que controlan la respiración - se ven afectados. Los síntomas, los cuales varían en tipo y severidad, pueden incluir la caída de uno o ambos párpados (ptosis), visión borrosa o visión doble (diplopía) debido a la debilidad en los músculos que controlan los movimientos del ojo, caminata inestable o tambaleante, debilidad en los brazos, manos, dedos, piernas, y cuello, un cambio en la expresión facial, dificultad al tragar y al respirar, deterioro del habla (disartria);la debilidad generalizada se desarrolla en aproximadamente 85% de los pacientes.

40 **[0067]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar sarcopenia, por ejemplo, sarcopenia asociada con el envejecimiento o enfermedad (por ejemplo, infección VIH). La sarcopenia se caracteriza por una pérdida de masa, calidad y fortaleza de músculo esquelético. Clínicamente, una disminución de la masa del tejido del músculo esquelético (atrofia muscular) contribuye a la debilidad en individuos de edad avanzada. En varones humanos, la masa muscular disminuye en un tercio entre los 50 y 80 años. En adultos mayores, periodos extendidos de hospitalización pueden resultar en atrofia por falta de uso, provocando, una potencial pérdida de la habilidad de llevar una vida independiente y a una cascada de deterioros físicos. Adicionalmente, el proceso de envejecimiento físico afecta profundamente la composición corporal, incluyendo reducciones significantes en la masa corporal magra y un incremento en la adiposidad central. Los cambios de adiposidad general y distribución de grasa parecen ser factores importantes en muchas enfermedades comunes a la edad avanzada, por ejemplo, hipertensión, intolerancia a la glucosa y diabetes, dislipidemia, y enfermedad de arterioesclerosis cardiovascular. Adicionalmente, es posible que la pérdida de masa muscular asociada con una edad avanzada, y subsecuentemente la pérdida de fuerza y potencia, pueden ser un determinante crítico para la pérdida de funcionalidad, dependencia y discapacidad. La debilidad muscular también es un factor importante que predispone a los ancianos a caídas y resulta en morbilidad y mortalidad.

55 **[0068]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar caquexia. Caquexia es un estado normalmente asociado con el cáncer u otras enfermedades o condiciones serias, (por ejemplo, enfermedad de oclusión pulmonar crónica, falla cardíaca, enfermedad crónica de riñón, diálisis renal), que se caracteriza por una pérdida progresiva de peso, atrofia muscular y fatiga, debido a la eliminación de tejido adiposo y de músculo esquelético.

[0069] Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar distrofias musculares. La distrofia muscular puede ser caracterizada por una debilidad muscular progresiva, destrucción y regeneración de fibras musculares, y un eventual reemplazo de las fibras musculares por tejido conectivo fibroso y adiposo.

5 **[0070]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionados en este documento pueden ser utilizados para tratar la debilidad muscular post quirúrgica, la cual implica una disminución en la fuerza de uno o más músculos después de un procedimiento quirúrgico. La debilidad puede ser generalizada (por ejemplo, debilidad en todo el cuerpo) o localizada a un área, lado del cuerpo, extremidad o músculo específico.

10 **[0071]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar la debilidad muscular post traumática, la cual implica una reducción en la fuerza de uno o más músculos después de un episodio traumático (por ejemplo, herida corporal). La debilidad puede ser generalizada (por ejemplo, debilidad en todo el cuerpo) o localizada a un área, lado del cuerpo, extremidad o músculo específico.

15 **[0072]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar debilidad muscular y fatiga producida por la enfermedad vascular periférica (PVD(peripheral vascular disease)) o enfermedad arterial periférica (PAD (peripheral artery disease)). La enfermedad vascular periférica es una enfermedad o desorden del sistema circulatorio fuera del cerebro y del corazón. La enfermedad arterial periférica (PAD), también conocida como enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD (peripheral artery occlusive disease)), es una forma de PVD en la cual existe un bloqueo parcial o total de una arteria, usualmente una que llega al brazo o pierna. PDV y/o PAD pueden resultar de, por ejemplo, arterioesclerosis, procesos inflamatorios que derivan en estenosis, formación de émbolos/trombos, o daños de los vasos sanguíneos debido a enfermedades (por ejemplo, diabetes), infección o lesión. PDV y/o PAD puede causar isquemia aguda o crónica, típicamente de las piernas. Los síntomas de PDV y/o PAD incluyen dolor, debilidad, adormecimiento, o calambres en los músculos debido a una disminución del flujo sanguíneo (claudicación), dolor muscular, dolor, calambres, adormecimiento o fatiga que ocurre durante el ejercicio y que se alivia con un periodo corto descanso (claudicación intermitente), dolor durante el descanso (dolor de descanso) y pérdida de tejido biológico (gangrena). Los síntomas de PDV y/o PAD en muchas ocasiones ocurren en los músculos de la pantorrilla, pero los síntomas también pueden ser observados en otros músculos, tales como, muslo o cadera. Los factores de riesgo para PDV y/o PAD incluyen la edad, obesidad, estilo de vida sedentario, cigarrillo, diabetes, presión sanguínea alta, y colesterol alto (por ejemplo, LDL alto, y/o triglicéridos altos y/o HDL bajo). Las personas que tienen una enfermedad coronaria del corazón o una historia de ataques al corazón o infartos, generalmente también tienen una posibilidad alta de tener PDV y/o PAD. Los activadores del complejo de troponina esquelético rápido han mostrado que pueden reducir la fatiga muscular y/o incrementar el tiempo antes la fatiga, en modelos in vitro e in situ de insuficiencia vascular (ver, por ejemplo, "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force and Reduces Muscle Fatigue in vitro and in situ (El Activador de Troponina Esquelética Rápida, CK-2017357, Reduce la Fatiga Muscular en un Modelo in situ de Insuficiencia Vascular)", 5^a -Conferencia de Caquexia, Barcelona, España, Diciembre 2009; Hinken et al., "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an in situ Model of Vascular Insufficiency (El Activador de Troponina Esquelética Rápida, CK-2017357, Reduce la Fatiga Muscular en un Modelo in situ de Insuficiencia Vascular)", Reunión Anual de la Sociedad para la Medicina Vascular, 2010: 21^o Sesiones Científicas Anuales, Cleveland, OH, Abril 2010)

40 **[0073]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser usadas para el tratamiento de los síntomas de debilidad, por ejemplo, debilidad asociada con la edad. La debilidad se caracteriza por uno o más de los siguientes: pérdida no intencional de peso, debilidad muscular, baja velocidad al caminar, agotamiento, y poca actividad física.

45 **[0074]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para tratar debilidad muscular y/o fatiga debido al síndrome consuntivo, el cual es una condición caracterizada por pérdida involuntaria de peso asociada con fiebre crónica y diarrea. En algunas instancias, los pacientes con síndrome consuntivo pierden 10% de su peso corporal en un lapso de un mes.

50 **[0075]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para el tratamiento de enfermedades y condiciones causadas por anomalías estructurales y/o funcionales del tejido del músculo esquelético, incluyendo distrofias musculares, distrofias musculares congénitas, miopatías congénitas, miopatías distales, otras miopatías (por ejemplo, miopatía miofibrilar, miopatía de cuerpo inclusivo), síndromes miotónicos, enfermedades musculares del canal de iones, hipertermias malignas, miopatías metabólicas, síndromes miasténicos congénitos, sarcopenia, atrofia muscular y caquexia.

55 **[0076]** Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser utilizadas para el tratamiento de enfermedades y condiciones musculares causadas por una disfunción muscular originada por una disfunción o transmisión neuronal, incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular de la columna, ataxias hereditarias, neuropatías motoras y sensoriales hereditarias, paraplejias hereditarias, infarto, esclerosis múltiple, lesiones cerebrales con déficit motor, lesiones de la columna vertebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson con deficiencias motoras, miastenia gravis, y síndrome de Lambert-Eaton.

[0077] Los compuestos y composiciones descritos y/o mencionados en este documento también pueden ser utilizados para tratar enfermedades y condiciones causadas por el sistema nervioso central, una disfunción de la columna vertebral o muscular originada por una desregulación endocrina y/o metabólica, incluyendo claudicación secundaria de enfermedad periférica arterial, hipotiroidismo, y híper o hipo paratiroidismo, diabetes, disfunción adrenal, disfunción pituitaria y descompensaciones ácido/base.

[0078] Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser administradas independientemente o en combinación con otras terapias y/o agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de los desórdenes antes mencionados.

[0079] Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser combinadas con una o más terapias para tratar ALS. Ejemplos de terapias apropiadas incluyen riluzol, baclofeno, diazepam, trihexifenidol y amitriptilina. En algunas ejecuciones, los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento se combinan con riluzol para tratar a sujetos que sufren de ALS.

[0080] Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden ser combinadas con una o más terapias para tratar miastenia gravis. Ejemplos de terapias apropiadas incluyen la administración de agentes anticolinesterásicos (por ejemplo, neostigmina, piridostigmina), los cuales ayudan a mejorar la transmisión neuromuscular e incrementar la fuerza muscular; administración de fármacos inmunosupresivos (por ejemplo, prednisona, ciclosporina, azatioprina, ácido micofenólico), los cuales mejoran la fuerza muscular al suprimir la producción de anticuerpos anormales; timentomía (por ejemplo, la remoción, por cirugía, de la glándula timo, la cual comúnmente se encuentra anormal en pacientes con miastenia gravis); plasmaferesis; y globulina inmune intravenosa.

[0081] Los compuestos y composiciones descritas y/o mencionadas en este documento pueden combinarse con una o más terapias adicionales para el tratamiento de PVD o PAD (por ejemplo, claudicación). El tratamiento de PVD y PAD generalmente está direccionado al incremento de flujo de sangre arterial, por ejemplo, al dejar de fumar, controlar la presión sanguínea, controlar la diabetes, y hacer ejercicio. El tratamiento también puede incluir medicación, como, por ejemplo, medicinas para mejorar la distancia que alcanzan a caminar (por ejemplo, cilostazol, pentoxifilina), agentes anti-plaqueta (por ejemplo, aspirina, ticlopidina, clopidogrel), anticoagulantes (por ejemplo, heparina, heparina de bajo peso molecular, warfarina, enoxaparina), trombolíticos, agentes anti-hipersensitivos (por ejemplo, diuréticos, inhibidores ACE, bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores beta, antagonistas de receptores de angiotensina II), y agentes que disminuyen el colesterol (por ejemplo, estatina). En algunos pacientes, puede ser necesario que se realice una angioplastia, un estent (stenting), o una cirugía (por ejemplo, cirugía de bypass o cirugía para remover una placa arteriosclerótica).

[0082] Agentes terapéuticamente apropiados incluyen, por ejemplo, agentes anti obesidad, agentes anti sarcopenia, agentes anti síndrome de agotamiento, agentes anti debilidad, agentes anti caquexia, agentes anti espasmo muscular, agentes anti debilidad muscular postquirúrgica y post traumática, y agentes anti enfermedad neuromuscular.

[0083] Agentes terapéuticamente apropiados para terapia adicional incluyen, por ejemplo, sibramina, dietilpropión, fentermina, benzafetamina, fendimetrazina, estrógeno, estradiol, levonorgestrel, acetato de noretindrona, valerato de estradiol, etinilo estradiol, norgestimato, estrógenos conjugados, estrógenos ésterificados, acetato de medroxiprogésterona, testosterona, factor de crecimiento derivado de la insulina, hormona de crecimiento humano, riluzol, canabidiol, prednisona, albuterol, fármacos antiinflamatorios sin esteroides, toxina botulinum.

[0084] Otros agentes terapéuticamente apropiados incluyen TRH, dietilestilbesterol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas de serie E, compuestos mencionados en U.S. Patente No. 3,239,345 (por ejemplo, zeranol), compuestos mencionados en U.S. Patente No. 4,036,979 (por ejemplo, sulbenox), péptidos mencionados en U.S. Patente No. 4,411,890, secretagogos de hormona de crecimiento tales como GHRP-6, GHRP-1 (mencionadas en U.S. Patente No. 4,411,890 y en publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111), GHRP-2 (mencionado en WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), MK-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) y BHT920, factor de liberación de hormona de crecimiento y sus análogos, hormona de crecimiento y sus análogos y somatomedinas incluyendo IGF-1 e IGF-2, antagonista adrenérgico alfa, tal como antagonistas de clonidina o serotonina 5-HT_D, tal como, sumatriptan, agentes que inhiben somatostatina o su liberación, tal como, fisostigmina, piridostigmina, hormona paratiroidea, PTH(1-34), y bisfosfonatos, tal como, MK-217 (alendronato).

[0085] Adicionalmente, otros agentes terapéuticamente apropiados incluyen estrógeno, testosterona, moduladores selectivos de receptor de estrógeno, tal como, tamoxifeno o raloxifeno, otros moduladores de receptor de andrógeno, tal como, aquellos mencionados en Edwards, J. P. et. al., Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) y Hamann, L. G. et. al., J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999), y antagonistas de receptor de progesterona ("PRA"), tal como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA).

[0086] Otros agentes terapéuticamente apropiados incluyen agentes anabólicos, tal como, moduladores selectivos del receptor de andrógeno (SARMs); antagonistas del camino receptor de activina, tal como, anticuerpos anti-miostatina o señuelos solubles de receptor de activina, incluyendo ACE-031 (Acceleron Pharmaceuticals, un

antagonista soluble de receptor de activina tipo IIB), MYO-027/PFE-3446879 (Wyeth/Pfizer, un inhibidor de anticuerpo de mioestatina), AMG-745 (Amgen, inhibidores de cuerpo péptico de mioestatina), y un receptor señuelo ActRIIB (ver Zhou et al., Cell, 142, 531-543, agosto 20, 2010); y esteroides anabólicos.

5 **[0087]** Adicionalmente, otros agentes terapéuticamente aceptables incluyen a inhibidores α P2, tales como aquellos mencionados en U.S. Patente No.6,548,529, antagonistas gama PPAR, antagonistas delta PPAR, antagonistas adrenérgicos beta 3, tal como, AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer), otros antagonistas beta 3 se mencionan en U.S. Patente Nos. 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 y 5,488,064, un inhibidor de lipasa, tal como orlistat o ATL-962 (Alizima), un inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina), tal como, sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axoquina (Regeneron), una droga beta de receptor tiroideo, tal como, un ligando de receptor tiroideo como se menciona en WO 97/21993, WO 99/00353, y GB98/284425, y agentes anorexígenos, tal como, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.

[0088] Adicionalmente, otros agentes terapéuticamente aceptables incluyen terapias para VIH y SIDA, tales como sulfato de indinavir, saquinavir, mesilato de saquinavir, ritonavir, lamivudina, zidovudina, combinaciones de lamivudina/zidovudina, zalcitabina, didanosina, stavudina, y acetato de megestrol.

15 **[0089]** Adicionalmente, otros agentes terapéuticamente aceptables incluyen a agentes antiresortivos, terapias de reemplazo de hormonas, análogos de vitamina D, suplementos de calcio elemental y calcio, inhibidores de catepsina K, inhibidores MMP, antagonistas de receptor de vitronectina, antagonistas Src SH.sub.2, inhibidores de vacuola H^+ -ATPasa, ipriflavona, fluoruro, tibolona, pro estanoideos, inhibidores 17- beta hidroxisteroide dehidrogenasa e inhibidores Src quinasa.

20 **[0090]** Los agentes terapéuticos mencionados previamente, cuando son utilizados en combinación con los compuestos y composiciones mencionadas y/o descritas en este documento, pueden ser usados, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el vademécum (PDR (Physicians' Desk Reference)) o, de otra forma, la cantidad determinada por un experto en la materia.

25 **[0091]** Los compuestos y composiciones mencionadas y/o descritas en este documento son administradas en una dosis efectivamente terapéutica, por ejemplo, una dosis suficiente como para proveer tratamiento para el estado de la enfermedad. Aun cuando el nivel de dosis humana debe ser optimizada para las entidades químicas descritas en este documento, generalmente, el rango de dosis diarias es de aproximadamente de 0.05 a 100 mg/kg de peso corporal; en algunas ejecuciones, aproximadamente de 0.10 a 10.0 mg/kg de peso corporal, y en algunas ejecuciones, aproximadamente de 0.15 a 1.0 mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, en algunas ejecuciones, el rango de dosis será de aproximadamente 3.5 a 7000 mg por día. La cantidad de la entidad química administrada dependerá, por ejemplo, en el sujeto y el estado de la enfermedad a ser tratada, la severidad de la enfermedad, la forma y horario de administración y el juicio del médico a cargo. Por ejemplo, un rango de dosis modelo para la administración oral es de aproximadamente 70 mg hasta aproximadamente 700 mg por día, y un rango de dosis modelo para administración intravenosa es de aproximadamente 70 mg hasta aproximadamente 700 mg por día, cada uno dependiendo de la farmo-cinética del compuesto.

35 **[0092]** La administración de los compuestos y composiciones mencionadas y/o descritas en este documento puede ser por medio de cualquier forma aceptada para la administración de agentes terapéuticos incluyendo, pero sin limitarse a administración oral, sublingual, subcutáneo, parenteral, intravenoso, intranasal, tópico, transdérmico, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, o intraocular. En algunas ejecuciones, el compuesto o composición se administra de forma oral o intravenosa. En algunas ejecuciones, el compuesto o composición mencionada y/o descrita en este documento se administra de forma oral.

40 **[0093]** Las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen formas de dosis sólidas, semisólidas, líquidas y en aerosol, tales como, formas de tableta, cápsula, polvo, líquido, suspensión, supositorio, y aerosol. Los compuestos mencionados y/o descritos en este documento pueden ser administrados en forma de dosis constante o controlada (por ejemplo, píldora de administración controlada/constante, inyección, bomba osmótica, o en forma de parche transdérmico (incluyendo electrotransporte) para un tiempo prolongado, y/o administración pulsada a una velocidad predeterminada. En algunas ejecuciones, las composiciones son provistas en forma de dosis unitaria para la administración de una dosis precisa.

45 **[0094]** Los compuestos mencionados y/o descritos en este documento pueden ser administrados independientemente o en combinación con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente convencionales (por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, esterato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, croscaramelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio). Si se desea, la composición farmacéutica también puede contener cantidades mínimas de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como, agentes humidificantes, agentes emulsificantes, agentes solubilizantes, agentes amortiguadores de pH, y similares (por ejemplo, acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina). Generalmente, dependiendo del modo previsto de administración, la composición farmacéutica contendrá entre 0.005% y 95%, o entre 0.5% y 50% por peso, del compuesto mencionado y/o descrito en este documento. Métodos actuales para la preparación de dichas formas de dosis son conocidas, o serán aparentes,

para expertos en la materia; por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences (Ciencias Farmacéuticas de Remington), Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

5 **[0095]** En algunas ejecuciones, la composición tomara la forma de una píldora o tableta y por lo tanto la composición puede contener, junto con los compuestos mencionados y/o descritos en este documento, uno o más diluyentes (por ejemplo, lactosa, sacarosa, fosfato de dicalcio), un lubricante (por ejemplo, esterato de magnesio), y/o un aglutinante (por ejemplo, almidón, acacia de goma, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa). Otras formas de dosis sólida incluyen un polvo, maruma, solución o suspensión (por ejemplo, en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) encapsulados en una cápsula de gelatina.

10 **[0096]** Las composiciones farmacéuticamente administrables de forma líquida, pueden, por ejemplo, ser preparadas al disolver, dispersar, o suspender, etc. un compuesto mencionado y/o descrito en este documento y aditivos farmacéuticos opcionales en un transportador (por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similares) para formar una solución o suspensión. Las dosis inyectables pueden ser preparadas de forma convencional, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones, como emulsiones, o en formas sólidas capaces de ser disueltas o suspendidas en un líquido antes de ser inyectadas. El porcentaje de compuesto contenido en dicha
15 composición parenteral depende, por ejemplo, de la naturaleza física del compuesto, de la actividad compuesto y de la necesidad del sujeto. Sin embargo, se utilizan porcentajes de ingredientes activos de 0.01% hasta 10%, y podrían ser mayores si la composición es un sólido que posteriormente será diluido a otra concentración. En algunas ejecuciones, la composición contendrá aproximadamente 0.2% hasta 2%, del compuesto mencionado y/o descrito en este documento, en la solución.

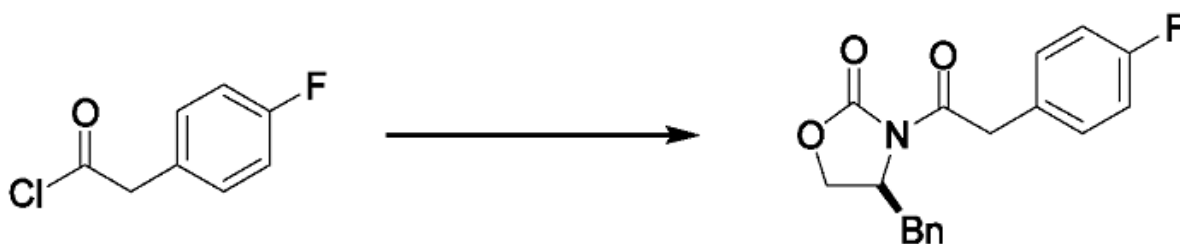
20 **[0097]** Las composiciones farmacéuticas de los compuestos mencionados y/o descritos en este documento también pueden ser administrados al tracto respiratorio como un aerosol o como una solución para nebulizadores, o como un polvo micro fino para insuflación, sólo o en combinación con un transportador inerte tal como la lactosa. En dicho caso, las partículas de la composición farmacéutica pueden tener diámetros de menos de 50 micrones, o en algunas ejecuciones, menos de 10 micrones.

25 **[0098]** Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden incluir un compuesto mencionado y/o descrito en este documento y uno o más agentes medicinales adicionales, agentes farmacéuticos, adyuvantes, y similares. Agentes medicinalmente y farmacéuticamente apropiados incluyen aquellos mencionados en este documento.

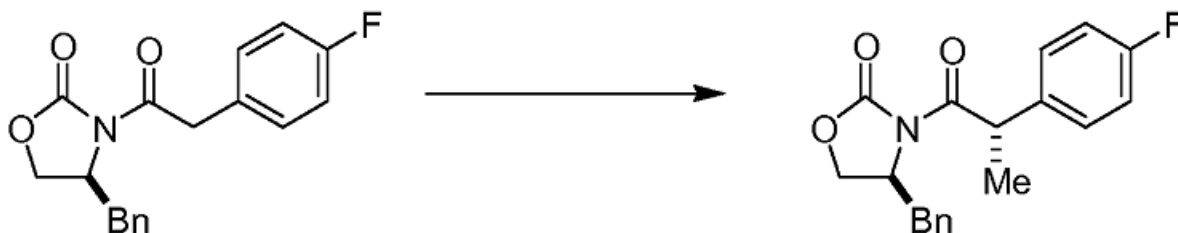
30 **[0099]** Los siguientes ejemplos sirven para describir en mayor detalle el invento descrito en este documento. Se entiende que estos ejemplos de ninguna forma sirven para limitar el alcance total de este invento, sino para ser utilizados con propósitos ilustrativos.

Ejemplo 1: Preparación de (S)-2-(4-Fluorofenil)propan-1-amina (para referencia)

[0100]



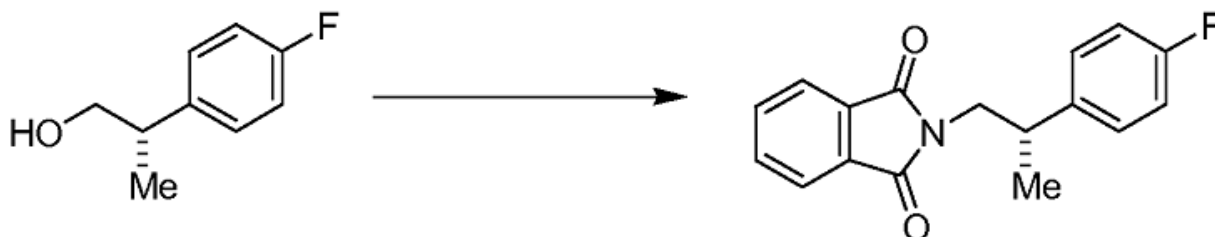
35 **[0101] (S)-4-Bencil-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona.** A una solución enfriada (-78°C) de (S)-4-Benciloxazolidin-2-ona (10 g, 58 mmol, 1.0 equiv) en 100 ml se añadió en un THF por goteo n-BuLi (40 mL, 1.6 M en hexanos, 64 mmol, 1.1 equiv). Después de mezclar por 30 minutos, se añadió por goteo cloruro de 4-fluorofenilacetil (10 g, 58 mmol, 1.0 equiv). Después de mezclar por 30 minutos adicionales, se permitió que la mezcla de la reacción se caliente a temperatura ambiente. La reacción fue aplacada con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, extraída con diclorometano, y lavada con salmuera. La capa orgánica fue entonces secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada *in vacuo*. La purificación por medio de gel de sílice (10-20% EtOAc/hexanos), produjo el compuesto del
40 título como un aceite espeso (14.7 g, 81%).



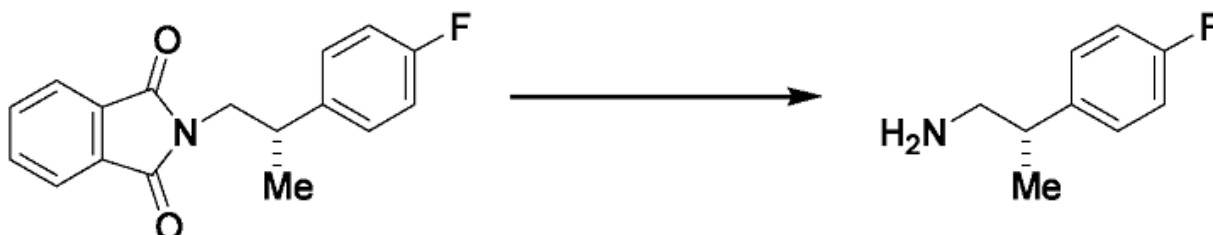
5 **[0102] (S)-4-Bencil-3-((S)-2-(4-fluorofenil)propanoil)oxazolidin-2-ona.** A una solución, que se encuentra a temperatura ambiente, de (S)-4-Bencil-3-(2-(4-fluorofenil)acetil)oxazolidin-2-ona (5.1 g, 16.3 mmol, 1.0 equiv) en un THF seco (100 mL) se añadió yodometano (1.0 mL, 16.2 mmol, 1.0 equiv) con una jeringa. La mezcla resultante se enfrió a -78°C , y NaHMDS (8.15 mL, 2M en THF, 16.3 mmol, 1.0 equiv) se añadió por goteo con una jeringa. Después de mezclar 15 minutos a -78°C , se permitió que la mezcla de la reacción se caliente a temperatura ambiente. La reacción fue aplacada con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , y diluida con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada *in vacuo*. La purificación por cromatografía de gel de sílice (7-20% EtOAc/hexanos) proveyó el compuesto del título (2.6 g, 49%).



10 **[0103] (S)-2-(4-Fluorofenil)propan-1-ol.** A una solución, que se encuentra a temperatura ambiente, de (S)-4-Bencil-3-((S)-2-(4-fluorofenil)propanoil)oxazolidin-2-ona (1.8 g, 5.5 mmol, 1.0 equiv) en un THF (18 mL) se añadió una solución de NaBH_4 (1.0 g, 26.4 mmol, 4.8 equiv) en agua (6.0 mL). La mezcla de la reacción fue agitada por tres horas a temperatura ambiente y luego aplacada por la cautelosa adición de una solución acuosa de 1 M HCl. La mezcla de la reacción fue diluida con agua y acetato de etilo. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue subsecuentemente lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada *in vacuo*. La purificación por cromatografía de gel de sílice (10-75% EtOAc/hexanos) proveyó el compuesto del título (0.824 g, 97%).



20 **[0104] (S)-2-(2-(4-Fluorofenil)propil)isoindolin-1,3-diona.** A una solución de (S)-2-(4-fluorofenil)propan-1-ol (0.82 g, 5.35 mmol, 1.0 equiv), ftalimida (0.82 g, 5.6 mmol, 1.05 equiv), y trifenil fosfina (2.1 g, 8.03 mmol, 1.5 equiv) en un THF seco (18 mL), se añadió por goteo dietilazodicarboxilato (3.6 mL, 15% en tolueno, 8.0 mmol, 1.5 equiv). La mezcla de la reacción fue mezclada por 72 horas y luego concentrada *in vacuo*. La purificación por cromatografía de gel de sílice (15 - 25% EtOAc/hexanos) proveyó el compuesto del título (0.9 g, 59%).

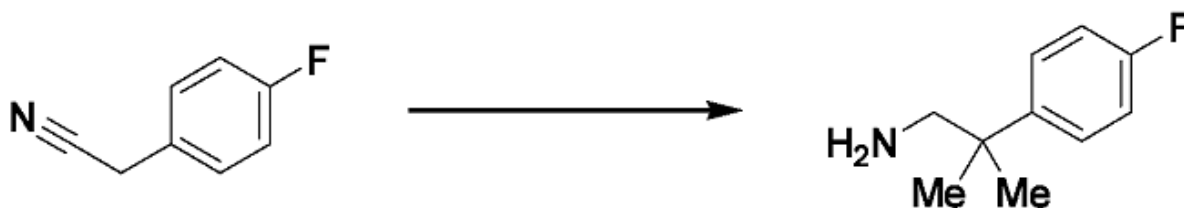


25 **[0105] (S)-2-(4-Fluorofenil)propan-1-amina.** A una solución a temperatura ambiente de (S)-2-(2-(4-

5 fluorofenil)propil)isoindolina-1,3-diona (900 mg, 3.2 mmol, 1.0 equiv) en tolueno (14 mL), se añadió hidrato de hidracina (1.4 mL, 45 mmol, 14 equiv) por medio de una jeringa. La mezcla resultante fue calentada a 80 °C por 30 minutos y luego enfriada a temperatura ambiente. La solución resultante fue decantada del sólido en la mezcla de la reacción, y el sólido fue lavado con tolueno adicional. Las capas orgánicas combinadas fueron combinadas y concentradas *in vacuo* para proveer el compuesto del título (491 mg, 99%), el cual fue utilizado sin purificación adicional.

Ejemplo 2: Preparación de 2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (para referencia)

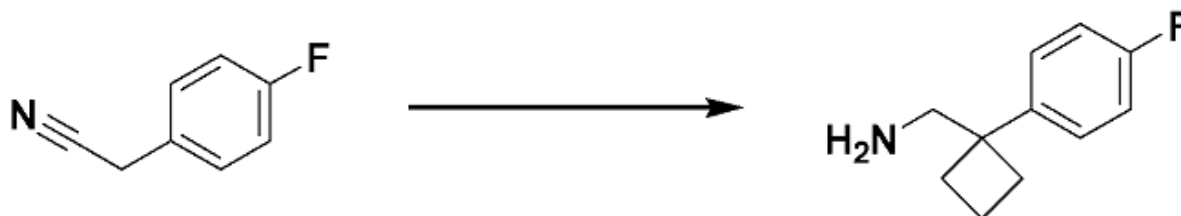
[0106]



10 [0107] A una solución de 4-fluorofenilacetronitrilo (50 g, 370 mmol, 1.0 equiv) y yodometano (70 mL, 1.1 mol, 3 equiv) en THF (370 mL), se añadió *t*-butóxido de potasio (124 g, 1.1 mol, 3 equiv) como un sólido en porciones, de tal forma que la mezcla de la reacción no exceda 50 °C. La mezcla de la reacción fue mezclada toda la noche y luego aplacada por medio de la adición de salmuera. La mezcla fue diluida con EtOAc y lavada dos veces con salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada *in vacuo* para proveer 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanonitrilo como un aceite amarillo (57 g, 94%), el cual fue utilizado sin más purificación en el siguiente paso. A una solución del nitrilo en THF seco (800 mL) se añadió una solución de hidruro de litio aluminio (210 mL, 2 M en éter, 420 mmol, 1.2 equiv). Posteriormente la mezcla fue calentada por reflujo durante toda la noche, y se permitió que la reacción se enfríe a temperatura ambiente, y se llevó a cabo un procedimiento Fieser-Fieser (300 uL agua/mmol, 1.0 mL 3N NaOH/mmol, 300 uL agua/mmol). La filtración de los sólidos resultantes proveyó el compuesto del título como un aceite anaranjado (57 g, 92%).

Ejemplo 3: Preparación de (1-(4-Fluorofenil)ciclobutil)metanamina (para referencia)

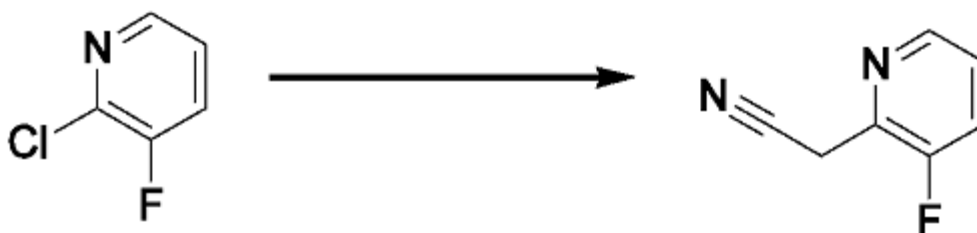
[0108]



25 [0109] Una solución de 4-fluorofenilacetronitrilo (6.7 g, 75 mmol, 1.5 equiv), 1,3-dibromopropano (10 mL, 50 mmol, 1 equiv), KOH (10.2 g, 150 mmol, 3.0 equiv), y bromuro de tetrabutilamonio (100 mg) en tolueno (135 mL), fue calentado a 100 °C por 3 horas. La capa orgánica fue separada y concentrada en seco. Se utilizó cromatografía de gel de sílice con una gradiente de 0-30% EtOAc/hexanos, resultando en un producto parcialmente purificado que fue adicionalmente purificado por destilación Kugelrohr a 200 °C para proveer 3.76 g (22 mmol) del producto de nitrilo intermedio como un aceite. El residuo fue disuelto en THF seco (22 mL) y tratado como una solución de hidruro de litio amonio (27 mL, 2 M en éter, 55 mmol, 2.5 equiv). La mezcla fue agitada a 0 °C por 2 horas, seguido por un procedimiento Fieser-Fieser (38 uL agua/mmol, 118 uL 3N NaOH/mmol, 38 uL agua/mmol). La capa orgánica fue concentrada en seco para proveer el producto deseado (3.6 g, 40% total) en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 4: Preparación de (1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (para referencia)

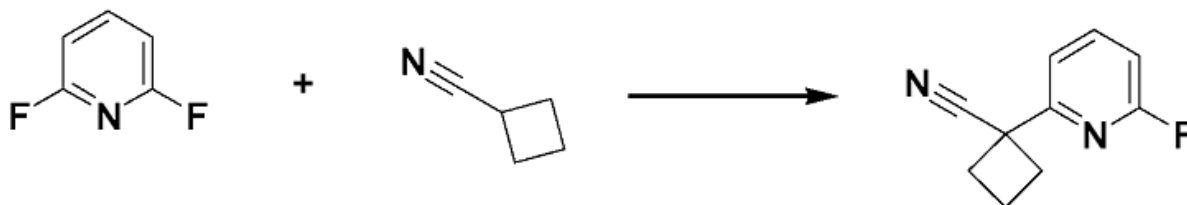
35 [0110]



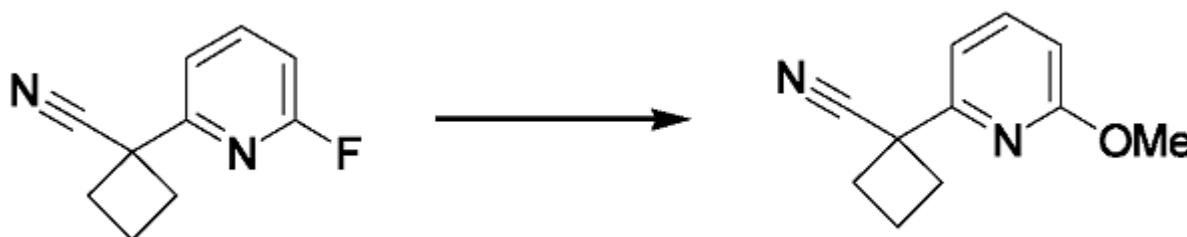
5 **[0111] 2-(3-Fluoropiridin-2-il)acetonitrilo.** A una solución a 0 °C de 2-cloro-3-fluoropiridina (3.0 g, 23 mmol, 1.0 equiv) y acetonitrilo (1.3 mL, 25 mmol, 1.1 equiv) en tolueno (50 mL), se añadió hexametildisilazida de sodio (NaHMDS) (2.0 M en THF, 13 mL, 25 mmol, 1.1 equiv). La mezcla resultante fue mezclada por dos horas a 0 °C y luego particionada entre EtOAc y agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc y las bases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de NaCl, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada *in vacuo* para proveer el producto crudo deseado como un aceite que fue utilizado sin purificación adicional.

Ejemplo 5: Preparación de (1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (para referencia)

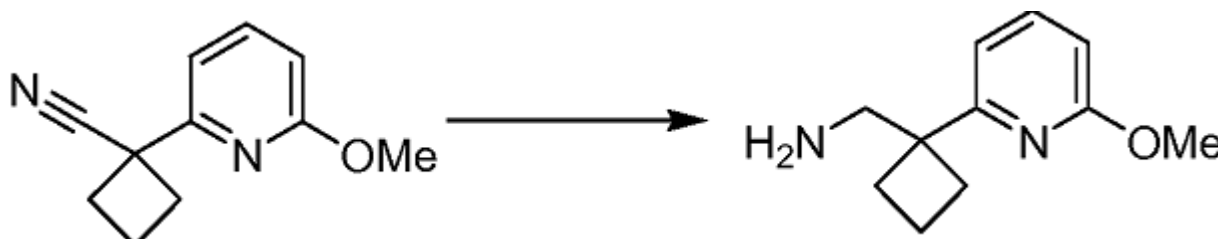
[0112]



10 **[0113] 1-(6-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo.** Siguiendo el mismo procedimiento mencionado arriba, para 2-(3-fluoropiridin-2-il)acetonitrilo con 2,6-difluoropiridina (5.0 g, 43 mmol, 1.0 equiv), ciclobutilcarbonitrilo (3.5 g, 43 mmol, 1.0 equiv) y NaHMDS (2.0 M en THF, 24 mL, 47 mmol, 1.1 equiv) en tolueno (100 mL) resultó en el producto deseado (4.9 g, 64%) como un aceite incoloro siguiendo la purificación sobre gel de sílice utilizando 25% EtOAc/hexanos como eluyente.



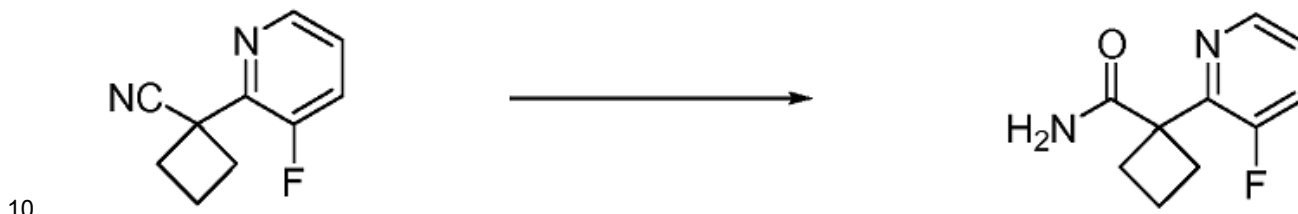
20 **[0114] 1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo.** Al metanol anhidrido (6.0 mL) a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió sodio metálico (~1 g) y la mezcla fue agitada por 30 minutos. A la mezcla de la reacción se añadió 1-(6-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (1.6 g, 9.1 mmol) seguido por un calentamiento a 75 °C agitando por 45 minutos. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y particionada entre agua y EtOAc. Las capas fueron separadas, la fase acuosa fue extraída con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de NaCl, secadas sobre Na₂SO₄, y concentradas *in vacuo* para producir el producto deseado (1.7 g, 97%) como un aceite incoloro.



5 **[0115] 1-(6-Metoxipiridin-2-il)ciclobutilmetanamina.** A una solución agitada de 1-(6-metoxipiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (1.7 g, 8.8 mmol, 1.0 equiv) en THF (20 mL) se añadió una solución de hidruro de litio aluminio (1.0 M en THF, 11 mL, 11 mmol, 1.1 equiv). La mezcla fue tratada por reflujo por 1.5 horas y enfriada a temperatura ambiente. Se añadió agua (0.43 mL) lentamente, seguido de 0.43 mL de 3 M NaOH y posteriormente tres adiciones de 0.43 mL de agua (proceso Fieser – Fieser). La mezcla resultante fue filtrada a través de tierra de diatomita y enjuagada con THF. Las partículas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas en seco para resultar en el producto deseado (1.6 g, 97%), en forma de un aceite viscoso.

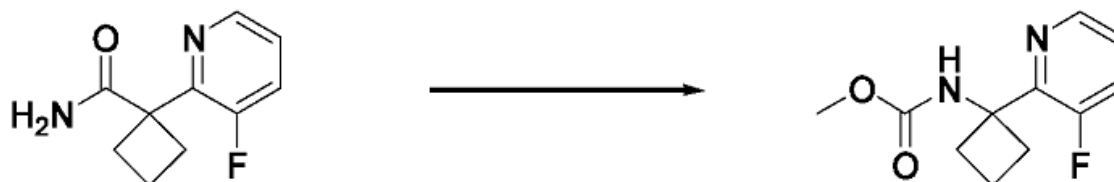
Ejemplo 6: Preparación de 1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanamina

[0116]



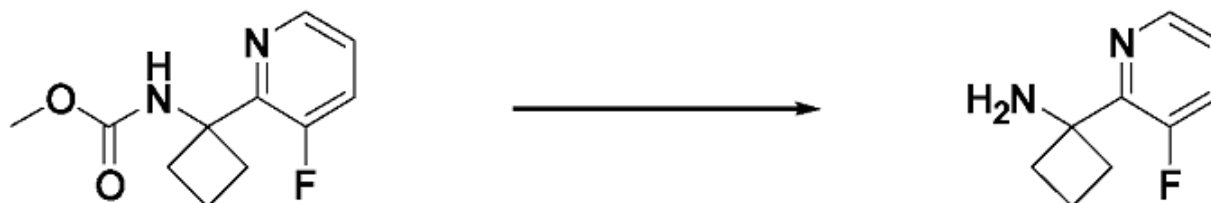
15 **[0117] 1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarboxamida.** Aún matraz redondo de 250 mL que contiene DMSO (60 mL) se añadió 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (2.96 g, 16.8 mmol, 1.0 equiv) y la mezcla fue agitada hasta quedar homogénea. Posteriormente se añadió carbonato de potasio (7.0 g, 50.4 mmol, 3.0 equiv) y la mezcla de la reacción fue enfriada a 0 °C, seguido de la adición de peróxido de hidrógeno al 35% (6.5 mL). La reacción fue agitada a 0 °C por 30 minutos y luego calentada a temperatura ambiente. En este punto, la reacción fue diluida con agua (50 mL) y acetato etílico (100 mL). Después de transferir y agitar la mezcla en un embudo de decantación, la capa orgánica fue separada de la capa acuosa y luego fue lavada con salmuera (3 x 50 mL). La capa orgánica fue luego secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para resultar en un sólido crudo que fue purificado por cromatografía de gel de sílice (10% EtOAc/hexanos), para conseguir 1.92 g (59%) de 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarboxamida, como un sólido blanco.

20



25 **[0118] Metil 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutilcarbamato.** 1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarboxamida (1.92 g, 9.88 mmol, 1.0 equiv) fue disuelta en metanol (20 mL) y se añadió hidróxido de potasio (1.11 g, 19.8 mmol, 2.0 equiv). La reacción fue sonicada hasta volverse homogénea, seguido de la acción de diacetato de yodobenceno (4.77 g, 14.8 mmol, 1.5 equiv). La reacción fue agitada por 20 minutos y luego diluida en agua (100 mL) y acetato etílico (125 mL). Después de transferir y agitar la mezcla en un embudo de decantación, la capa orgánica fue separada de la capa acuosa, y la capa acuosa fue extraída utilizando EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron luego secadas sobre Na₂SO₄, filtradas y concentradas para resultar en un aceite crudo que fue purificado por medio de cromatografía de gel de sílice (40% EtOAc/hexanos) para conseguir 1.47 g (67%) de metil 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutilcarbamato, un sólido blanco.

30

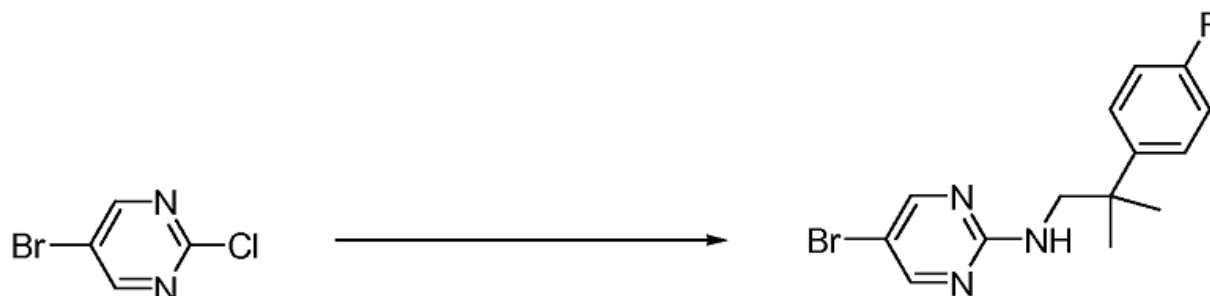


35 **[0119] 1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanamina.** A un vial de reacción de microondas de 20 mL, se añadió 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutilcarbamato (1.47 g, 6.56 mmol, 1.0 equiv), etanol (12 mL) y 3N hidróxido de sodio acuoso (7 mL). La mezcla de la reacción fue calentada en el reactor de microondas a 150 °C por 30 minutos. El etanol se evaporó bajo una presión reducida y la mezcla fue extraída con acetato etílico (30 mL). La capa acuosa fue entonces extraída utilizando acetato etílico (2 x 30 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre Na₂SO₄,

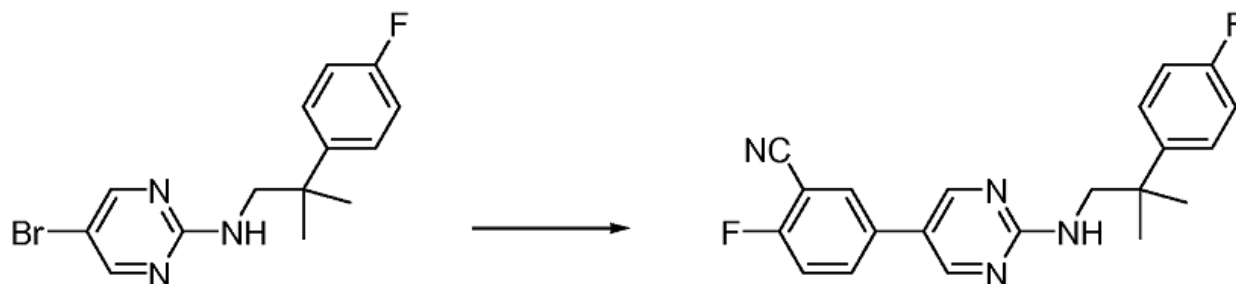
filtradas y concentradas para producir 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanamina (1.01 g, 93%), en forma de un aceite crudo amarillo que luego fue utilizado en el siguiente paso de la reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 7: 5-(2-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-amina (para referencia)

[0120]

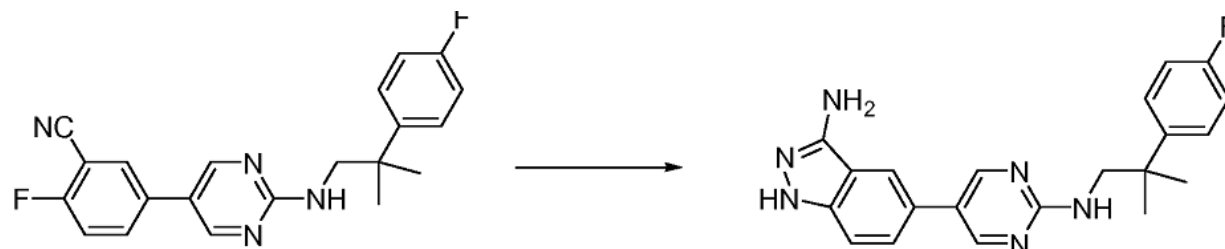


10 [0121] **5-Bromo-N-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)pirimidin-2-amina**. A un vial de 20 adarme, se añadió 2-cloro-5-bromopiridina (440 mg, 2.3 mmol, 1.1 equiv), 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (350 mg, 2.1 mmol, 1.0 equiv), DIPEA (1.0 mL, 5.7 mmol, 2.7 equiv), y tolueno (5 mL). El vial fue calentado en un baño de aceite a 80 °C y agitado por 12 horas, concentrado, y purificado por cromatografía de columna de gel de sílice (0-30% EtOAc/hexanos) para producir 270 mg (40%) de 5-bromo-N-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)pirimidin-2-amina, en forma de un sólido blanco.



20 [0122] **2-Fluoro-5-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)benzonitrilo**. A un recipiente de reacción de 5mL para microondas, se añadió 5-bromo-N-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)pirimidin-2-amina (267 mg, 0.8 mmol, 1.0

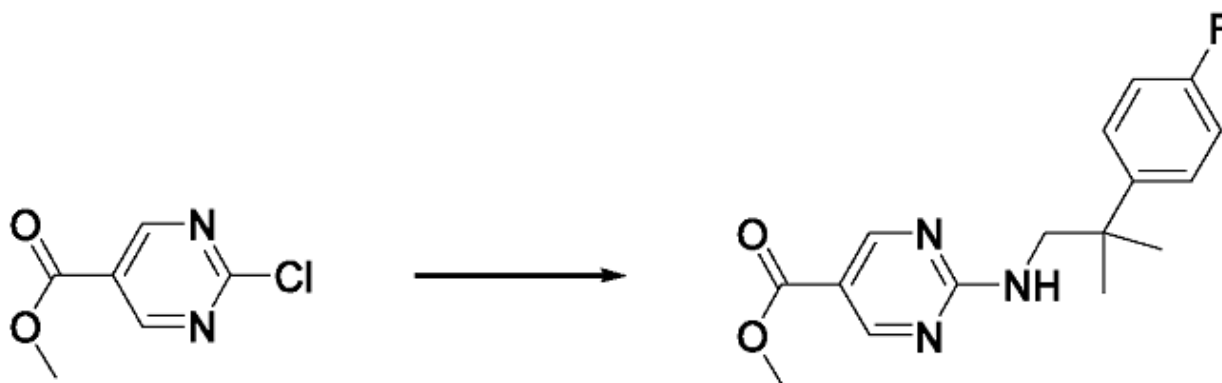
15 equiv), ácido 3-ciano-4-fluorofenilborónico (203 mg, 1.2 mmol, 1.5 equiv), Cl₂Pd(dppf) (60 mg, 82 µmol, 0.1 equiv), carbonato de potasio (1.2 mL de una solución acuosa 2N, 2.4 mmol, 3.0 equiv), y dioxano (4 mL). La reacción fue calentada en un reactor de microondas a 120 °C por 20 minutos. La capa acuosa fue removida de la reacción, y la capa orgánica fue purificada directamente por cromatografía de columna de fase reversa para producir 220 mg (73%) de 2-fluoro-5-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)benzonitrilo, en forma de un sólido blanco.



[0123] **5-(2-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-amina**. A un recipiente de reacción de 5mL para microondas, se añadió 2-fluoro-5-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)benzonitrilo (220 mg, 0.6 mmol), hidrazina (500 µL), y propanol (5 mL). La reacción fue calentada a 120 °C y agitada por tres horas. La reacción fue concentrada y purificada por cromatografía de columna de fase reversa para producir 95 mg (42%) de 5-(2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-amina, en forma de un sólido blanco (m/z [M+H] = 377.1).

Ejemplo 8: Preparación de Metil 2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidina-5-carboxilato (para referencia)

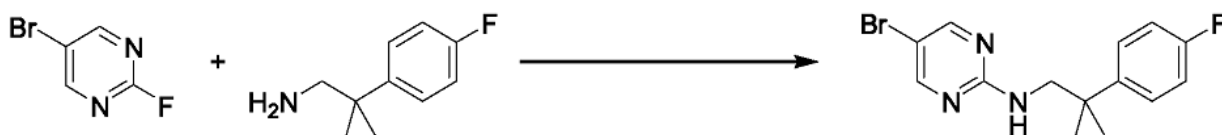
[0124]



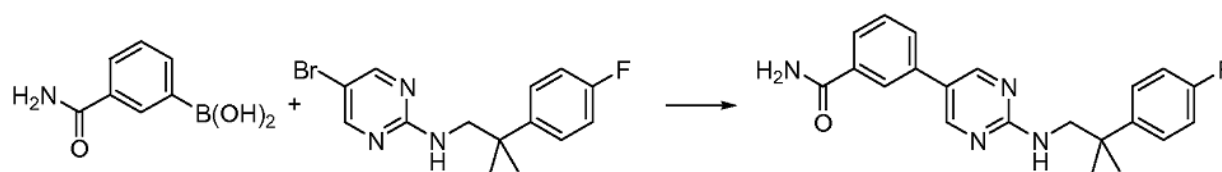
[0125] A un vial de 20 adarme, se añadió metil 2-cloropirimidina-5-carboxilato (250 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv), 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (468 mg, 2.8 mmol, 2.0 equiv), DIPEA (1.0 mL, 5.6 mmol, 4.0 equiv), y tolueno (5 mL). El vial fue calentado en un baño de aceite a 60 °C y agitado por 20 minutos, concentrado y purificado por cromatografía de columna con gel de sílice (0-50% EtOAc/hexanos) para producir 325 mg (77%) de metil 2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidina-5-carboxilato, en forma de un sólido blanco (m/z [M+H] = 304.1).

Ejemplo 9: Preparación de 3-(2-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)benzamida (para referencia)

[0126]



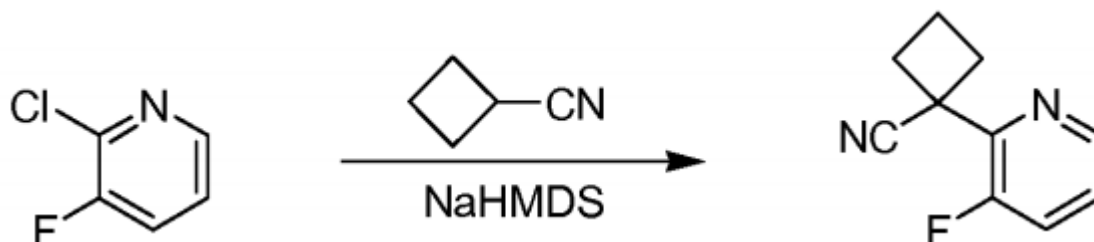
[0127] **5-Bromo-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)pirimidin-2-amina.** A una solución de 5-bromo-2-fluoropirimidina (1.0 g, 5.6 mmol, 1.0 equiv) y 2-(4-fluorofenil)-2-metilpropan-1-amina (1.05 g, 6.3 mmol, 1.1 equiv) en isopropanol (12 mL), en un vial para microondas equipado con una barra agitadora, se añadió carbonato de potasio (3.68 g, 11.2 mmol, 2.0 equiv). El vial fue acoplado con una tapa de vial para microondas y calentado a 120 °C por 45 minutos. La mezcla de la reacción fue filtrada para remover el carbonato de potasio sólido y concentrado *in vacuo*. Después de que el residuo fuera disuelto nuevamente en EtOAc y agua, la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada *in vacuo*. La purificación por medio de cromatografía de gel de sílice (3% - 5% MeOH/DCM) proveyó el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1.15 g, 65%), (m/z [M+H] = 324.2).



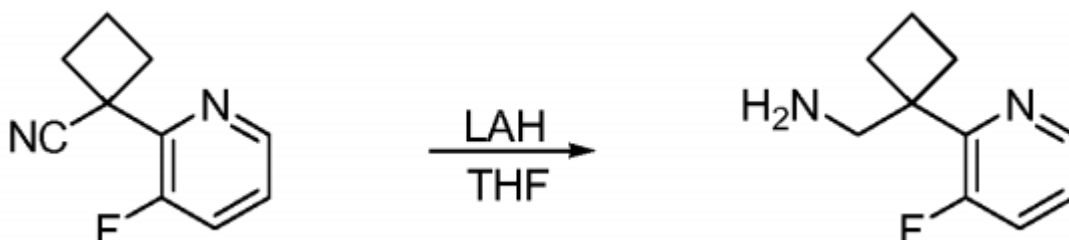
[0128] **3-(2-(2-(4-Fluorofenil)-2-metilpropilamino)pirimidin-5-il)benzamida.** A un vial para microondas equipado con una barra agitadora, se añadió 5-bromo-N-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil)pirimidin-2-amina (75 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), ácido 3-(carboxiamino)fenilborónico (25 mg, 0.35 mmol, 1.5 equiv) y (dppf)PdCl₂ (18 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv) como sólidos. El vial fue fijado con un tabique de caucho y purgado con un flujo de nitrógeno por cinco minutos. El dioxano aspersado con nitrógeno (1 mL) y 2N K₂CO₃ aq. (0.5 mL) fueron añadidos por medio de una jeringa, y el tabique de caucho fue rápidamente reemplazado por una tapa de vial para microondas. Después de calentar la reacción en un reactor de microondas por 30 minutos a 125 °C, el análisis LCMS indicó el consumo del bromuro de arilo. La mezcla de la reacción fue diluida con EtOAc. La capa orgánica fue lavada una vez con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una vez con salmuera. Las capas acuosas combinadas fueron lavadas una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, filtradas, y concentradas *in vacuo*. La purificación por cromatografía con gel de sílice (3% - 10% MeOH/DCM) produjo el compuesto del título en forma de un sólido ligeramente amarillo (44 mg, 52%), (m/z [M+H] = 365.3).

Ejemplo 10: Preparación de (1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina

[0129]



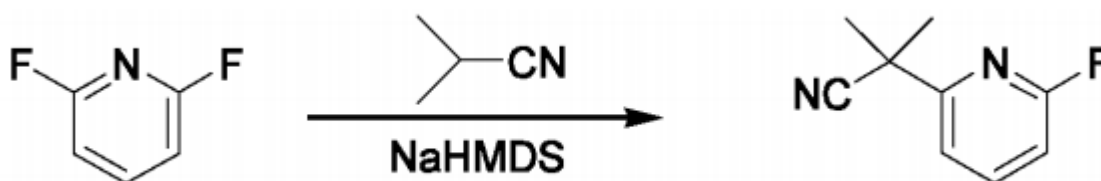
5
10
[0130] **1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo.** A una solución de 2-cloro-3-fluoropiridina (80.0 g, 611 mmol, 1.0 equiv) a 0°C y ciclobutano carbonitrilo (49.5 g, 611 mmol, 1.0 equiv) en tolueno (500 mL) se añade hexametildisilazida de sodio (2.0 M en THF, 306 mL, 612 mmol, 1.0 equiv) por goteo. La mezcla resultante fue calentada lentamente a temperatura ambiente y agitada toda la noche. La reacción fue después aplacada con agua (500 mL), y la capa orgánica fue separada de la capa acuosa. La capa acuosa fue extraída utilizando EtOAc (2x300 mL), y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de salmuera (2x400 mL), secadas sobre Na₂SO₄, concentradas para producir un aceite crudo amarillo, y pasadas por cromatografía con gel de sílice (2-10% EtOAc/hex) para producir 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (88 g, 83%), en forma de un aceite amarillo pálido.



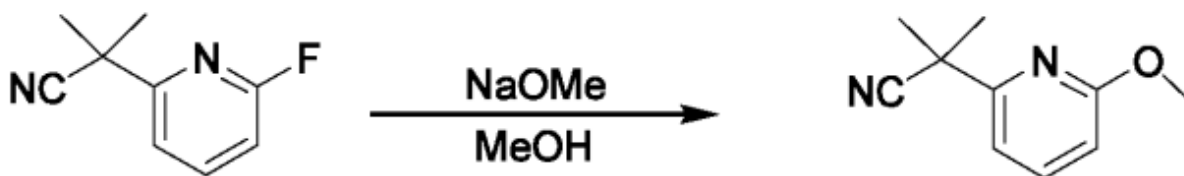
15
[0131] **(1-(3-Fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina.** A una solución a 0°C de 1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (88 g, 500 mmol, 1.0 equiv) en THF (400 mL) se añadió LAH (2M en THF, 575 mL, 1.15 mol) por goteo durante una hora. La reacción luego fue calentada a temperatura ambiente y mezclada por 15 minutos. Después de completar la reacción, se la enfrió nuevamente a 0 °C y se aplacó lentamente con agua (43 mL), 3 N NaOH (43 mL), y agua (125 mL). La reacción aplacada fue mezclada durante 30 minutos y luego filtrada con diatomita. El filtrado fue concentrado y secado *in vacuo* para producir (1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (80 g, 88%) como un aceite crudo amarillo que fue utilizado sin purificación.

Ejemplo 11: preparación de 2-(6-(Difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-amina (para referencia)

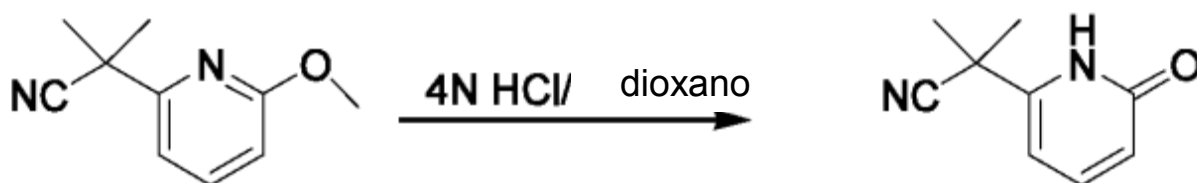
20 [0132]



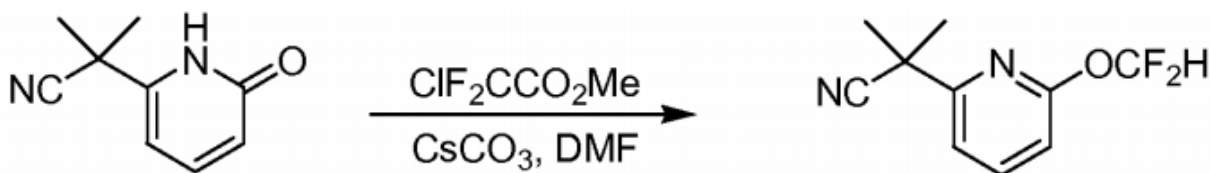
25 [0133] **2-(6-Fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo.** A una solución a 0 °C de 2,6-difluoropiridina (69.6 g, 605 mmol, 1.0 equiv) e isobutironitrilo (41.7 g, 610 mmol, 1.0 equiv) en tolueno (500 mL), se añadió hexametildisilazida de sodio (2.0 M en THF, 302 mL, 605 mmol, 1.0 equiv) por goteo. La mezcla resultante fue calentada lentamente a temperatura ambiente y mezclada durante la noche. La reacción fue entonces aplacada con agua (500 mL), y la capa orgánica fue separada de la capa acuosa. La capa acuosa fue extraída utilizando EtOAc (2x300 mL), y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de salmuera (2x400 mL), secadas sobre Na₂SO₄, concentradas para producir un aceite crudo amarillo, y pasada por cromatografía con gel de sílice (2-10% EtOAc/hex) para producir 2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (55.7 g, 56%) como un aceite transparente.



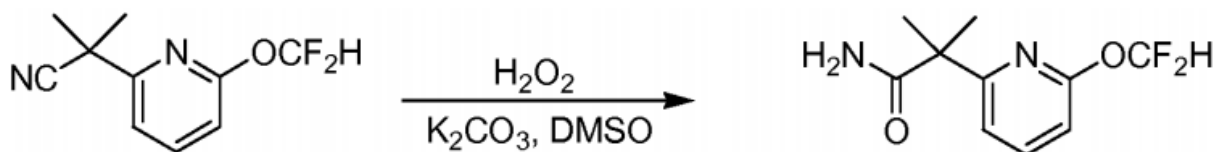
5 **[0134] 2-(6-Metoxipiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo.** Una solución de 2-(6-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (10 g) en metanol (30 mL), se añadió metóxido de sodio (50 mL de una solución al 30% en metanol). La reacción fue tratada por reflujo durante 1 hora, enfriada a temperatura ambiente, vertida en acetato etílico (400 mL), y lavada con salmuera (3x200 mL). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrada para producir 2-(6-meoxipiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (9.8 g, 92%) como un aceite amarillo pálido.



10 **[0135] 2-Metil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanonitrilo.** A un vial de 20 adarme para microondas, se añadió 2-(6-metoxipiridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (7 g, 40 mmol) y 4N HCl en dioxano (15 mL). La reacción luego fue sellada y calentada en un reactor de microondas a 190 °C por 30 minutos. Esta reacción se repitió seis veces utilizando el procedimiento previamente descrito. Estas reacciones fueron combinadas y filtradas. El sólido blanco resultante fue lavado con 20% EtOAc/hexanos y luego secado *in vacuo* para producir 2-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanonitrilo (24.7 g, 77%), en forma de un sólido blanco.

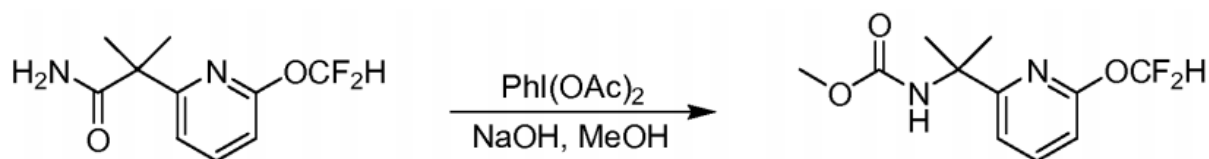


15 **[0136] 2-(6-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo.** En un matraz redondo de 100 mL, se añadió 2-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)propanonitrilo (8.2 g, 51 mmol, 1.0 equiv), metil clorodifluoroacetato (14.9 g, 103 mmol, 2.0 equiv), carbonato de cesio (23.3 g, 71 mmol, 1.4 equiv), y DMF (100 mL). La reacción fue calentada a 95 °C y agitada por tres horas. La reacción fue luego aplacada con agua (100 mL) y diluida con EtOAc (100 mL), y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de salmuera (3x200 mL), secadas sobre Na₂SO₄, concentradas, y procesadas en el cromatógrafo con gel de sílice (2-5% EtOAc/hex) para producir, 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (6.2 g, 57%), en forma de un aceite transparente.

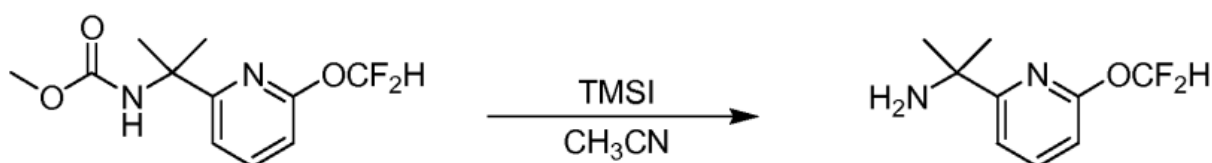


25 **[0137] 2-(6-(Difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanamida.** En un matraz redondo de 1 L, se añadió 2-(6-difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanonitrilo (19.2 g, 91 mmol, 1 equiv), carbonato de potasio (37.0 g, 270 mmol, 3 equiv), y DMSO (150 mL). La reacción fue enfriada a 0 °C y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (25 mL) al 30%, en porciones de 2 mL durante 10 minutos. La reacción fue luego calentada a temperatura ambiente y agitada durante una hora. Después de consumir el material inicial, la reacción fue vertida en acetato etílico (600 mL), lavada con salmuera (3x300 mL), secada sobre Na₂SO₄, y concentrada para producir 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanamida (20 g, 97%), en forma de un aceite transparente.

30



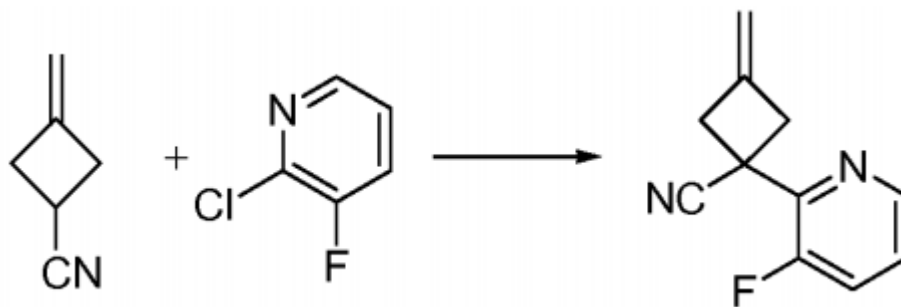
5
10
[0138] **Metil 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-ilcarbamato.** En un matraz redondo de 500 mL se añadió 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)-2-metilpropanamida (20.0 g, 91 mmol, 1 equiv) y metanol (150 mL). La mezcla fue enfriada a 0 °C y se añadió una solución de hidróxido de sodio (7.3 g disuelto en 150 mL de metanol, 182 mmol, 2.0 equiv). La reacción fue agitada por dos minutos, y se añadió diacetato de yodobenceno (40.8 g, 127 mmol, 1.4 equiv). La reacción fue agitada por dos horas mientras se calentaba lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente. La reacción fue luego vertida en acetato etílico (700 mL), lavada con una solución saturada de salmuera (2x400 mL), secada sobre Na_2SO_4 , concentrada, y procesada en un cromatógrafo con gel de sílice (10-20% EtOAc/hex) para producir 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-ilcarbamato (12.4 g, 55%), en forma de un sólido blanco.



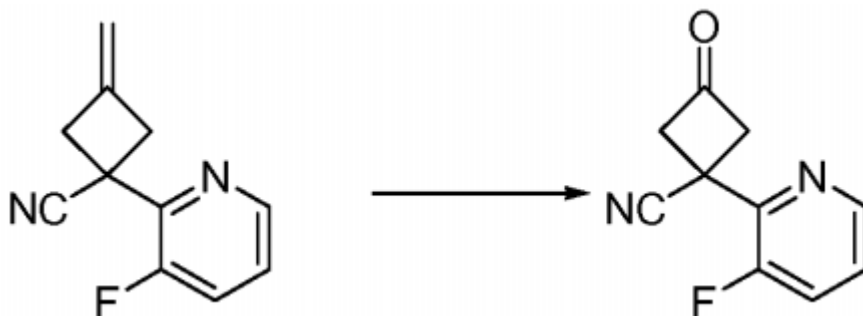
15
[0139] **2-(6-(Difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-amina.** A una solución de 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-ilcarbamato (12.4 g, 48 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió TMSI (10 mL). La reacción fue agitada por 30 minutos y luego vertida en metanol (100 mL) y agua (5 mL). La mezcla fue concentrada, disuelta en acetato etílico (200 mL), y lavada con 1 N NaOH (2x30 mL). La capa orgánica fue separada, secada sobre Na_2SO_4 , concentrada, y procesada en un cromatógrafo con gel de sílice (50% EtOAc/hex, luego 5-20 % MeOH/ CH_2Cl_2) para producir 2-(6-(difluorometoxi)piridin-2-il)propan-2-amina (8.8 g, 92%), en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo 12: preparación de *trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina

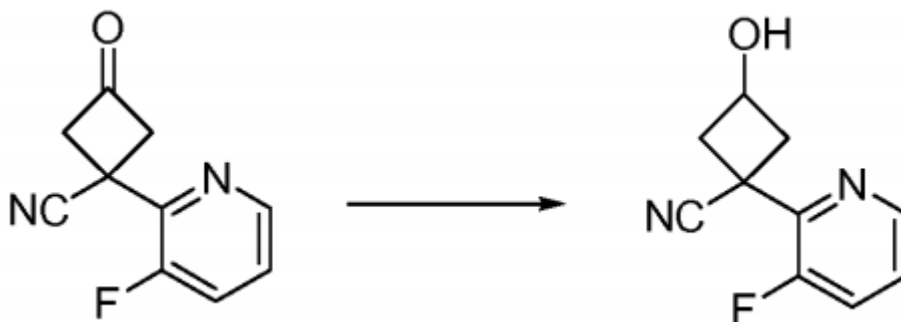
[0140]



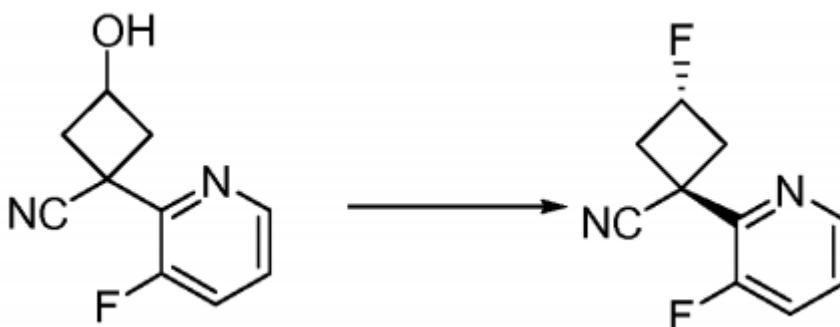
20
25
[0141] **1-(3-Fluoropiridin-2-il)-3-metilenciclobutanocarbonitrilo.** A una solución de 3-metilenciclobutanocarbonitrilo (150 g, 1.61 mol, 1 equiv) y 2-cloro-3-fluoropiridina (212 g, 1.61 mmol, 1 equiv) en tolueno (1 L) se añadió NaHMDS (2 M en THF, 885 mL, 1.1 equiv) por goteo a 0-10 °C. Una vez terminada la adición, la mezcla de la reacción fue calentada a temperatura ambiente, agitada durante la noche, y aplacada con una solución de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$. La capa orgánica fue lavada con agua (2x500 mL) y salmuera (500 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada para producir el compuesto crudo del título (272 g, 90%), el cual fue utilizado en el siguiente paso sin ser purificado nuevamente. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 189.1.



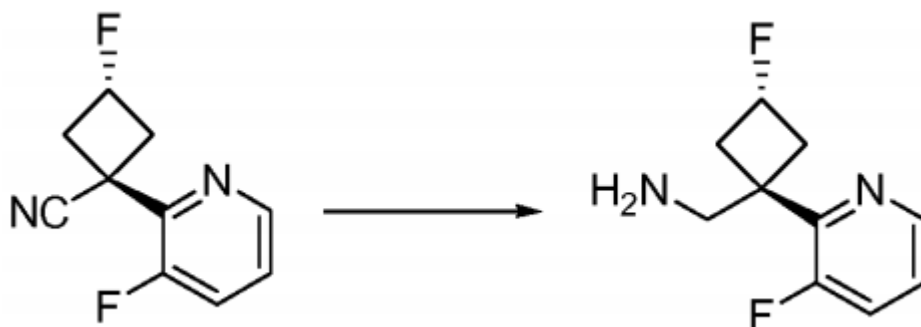
5 **[0142] 1-(3-Fluoropiridin-2-il)-3-oxociclobutanocarbonitrilo.** A una mezcla de 1-(3-fluoropiridin-2-il)-3-etilenciclobutanocarbonitrilo (272 g, 1.45 mol) y $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (9.0 g, 0.044 mol) en DCM (1 L), acetonitrilo (1 L), y agua (1.5 L), se añadió NaO_4 sólido (1235 g, 5.8 mol) en porciones a 10-30 °C. Una vez terminada la adición, la reacción fue agitada durante 1 hora a 15 °C y durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado sólido fue filtrado y lavado con DCM (2x1000 mL). La capa orgánica fue lavada con agua (2x500 mL) y salmuera (500 mL), secada sobre Na_2SO_4 , y concentrada para proveer el compuesto crudo del título, en forma de un sólido oscuro (238 g, 86.3%). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 191.1.



10 **[0143] 1-(3-Fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo.** A una solución de 1-(3-fluoropiridin-2-il)-3-oxociclobutanocarbonitrilo (231 g, 1.22 mol) en una mezcla de DCM (2 L) y MeOH (200 mL) se añadió NaBH_4 por porciones a una temperatura de -78 °C. La mezcla de la reacción fue mezclada a -78 °C por una hora y luego aplacada con una mezcla de etanol y agua (1/1). La capa orgánica fue lavada con agua (500 mL x 3), secada sobre Na_2SO_4 , y concentrada. El residuo fue purificado en gel de sílice (50% EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título, en forma de un aceite color ámbar (185.8 g, 77.5%). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 193.2.



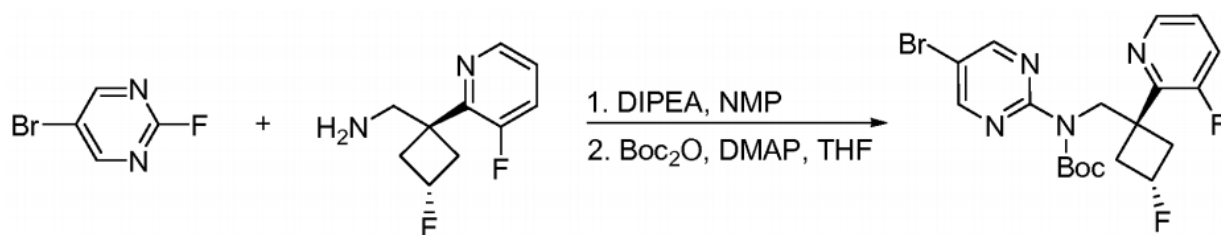
20 **[0144] *trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo.** A una solución de 1-(3-fluoropiridin-2-il)-3-hidroxiciclobutanocarbonitrilo (185 g, 0.96 mol) en DCM (1 L) se añadió DAST por porciones a 0-10 °C. Una vez completada la adición, la reacción fue tratada por reflujo durante 6 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida sobre una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla fue separada y la capa orgánica fue lavada con agua, secada sobre Na_2SO_4 , y concentrada. El residuo fue purificado en gel de sílice (100% DCM) para producir el compuesto del título, en forma de un aceite café (116 g, 62%) en una mezcla *trans*:*cis* de 8:1. El aceite café previamente obtenido (107 g) fue disuelto en tolueno (110 mL) y hexanos (330 mL) a 70 °C. La solución fue enfriada a 0 °C y mezclada a 0 °C durante la noche. El precipitado fue filtrado y lavado con hexanos para proveer el isómero *trans*, en forma de un sólido blanco (87.3 g, 81.6%). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 195.1.



5 **[0145] *trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutilmetanamina.** Una mezcla de *trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutanocarbonitrilo (71 g, 0.37 mol) y níquel Raney (~7 g) en 7N amonio en metanol (700 mL) fue cargada con hidrógeno (60 psi) por dos días. La reacción fue filtrada por medio de un filtro de diatomitas y lavada con metanol. El filtrado fue concentrado en un fuerte vacío para proveer el compuesto del título, en forma de un aceite verde claro (70 g, 97.6%). LRMS (M+H⁺) *m/z* 199.2.

Ejemplo 13: preparación de *t*-Butil 5-bromopirimidin-2-il((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato

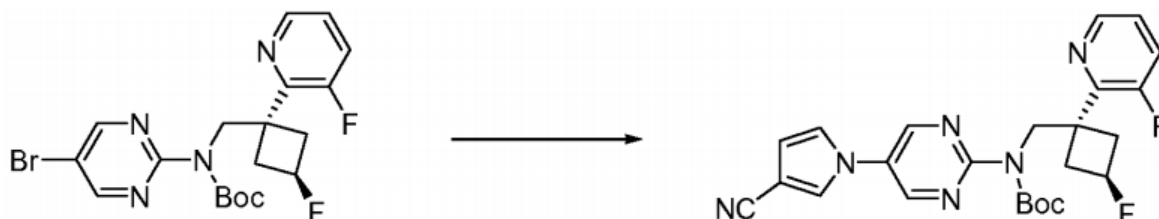
[0146]



10 **[0147]** Una mezcla de *trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutilmetanamina (37.6 g, 190 mmol), 5-bromo-2-fluoropirimidina (32.0 g, 181 mmol), DIPEA (71 mL, 407 mmol), y NMP (200 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción fue entonces diluida con EtOAc (1500 mL) y lavada con una solución saturada de bicarbonato de sodio (500 mL). La capa orgánica fue separada, secada sobre Na₂SO₄, y concentrada. El sólido resultante fue disuelto en THF (600 mL), seguido de la adición lenta de DMAP (14 g, 90 mmol) y de Boc₂O (117.3 g, 542 mmol). La reacción fue calentada a 60 °C y agitada por tres horas. La mezcla de la reacción fue entonces concentrada y purificada por cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hex) para producir 59.7 g de *t*-butil 5-bromopirimidin-2-il((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato, en forma de un sólido blanco.

15 **Ejemplo 14: preparación de 1-(2-(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida**

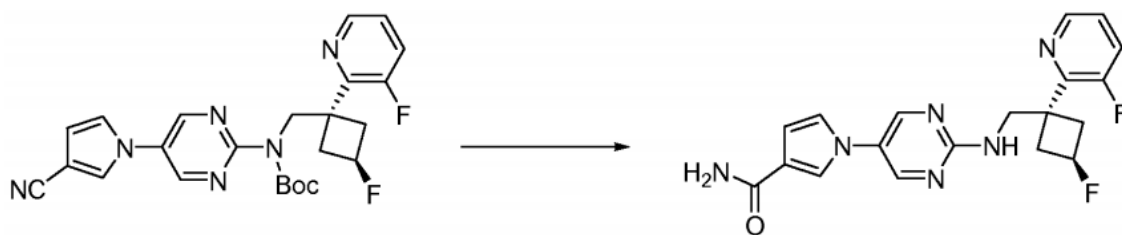
20 **[0148]**



25 **[0149] *t*-Butil 5-(3-ciano-1H-pirrol-1-il)pirimidin-2-il(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato.** A una solución de *t*-butil 5-bromopirimidin-2-il(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato (1.0 g, 2.8 mmol) en 15 mL de tolueno (desgasificado con nitrógeno) se añadió yoduro de cobre (100 mg, 0.6 mmol), fosfato de potasio (1.31 g, 6.2 mmol), *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (320 mg, 2.2 mmol), y 3-cianopirrol (310 mg, 3.6 mmol). La reacción fue calentada a 100 °C y agitada por dos horas. La reacción fue entonces concentrada y purificada por cromatografía con gel de sílice (EtOAc/hexanos) para producir 1.1 g de *t*-butil 5-(3-ciano-1H-pirrol-1-il)pirimidin-2-il(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato, en forma de un

30

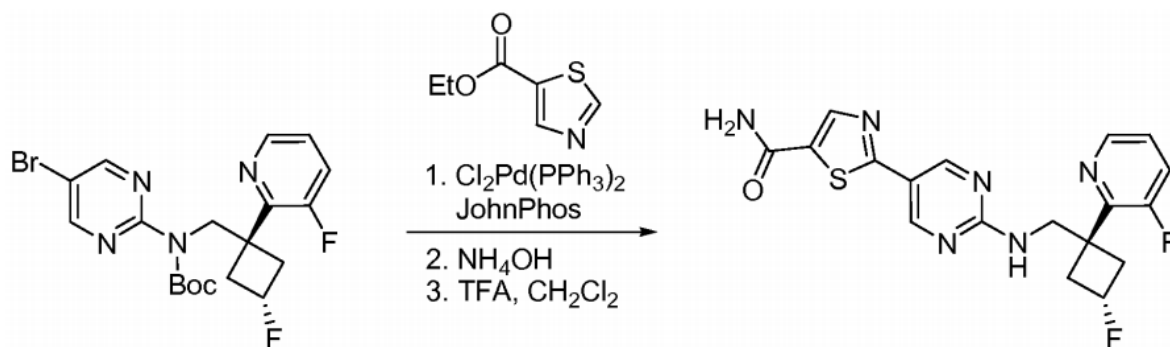
aceite transparente.



[0150] **1-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida.** A una solución de *t*-butil 5-(3-ciano-1H-pirrol-1-il)pirimidin-2-il(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato (1.1 g, 3.1 mmol) en DMSO (10 mL), se añadió carbonato de potasio (1.3 g, 9.3 mmol). La mezcla fue enfriada a 0 °C y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (3 mL). La reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 90 minutos. La reacción fue diluida con EtOAc (75 mL) y lavada tres veces con salmuera (50 mL). La capa orgánica fue entonces secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada para producir un sólido crudo que fue purificado durante la cromatografía de gel de silicio (10% MeOH/CH₂Cl₂) para producir 1.07 g de 1-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1 H-pirrol-3-carboxamida como un sólido blanco. Este compuesto fue disuelto en 25% TFA/CH₂Cl₂ y agitado durante una hora. La reacción fue entonces concentrada, disuelta en acetato de etilo (75 mL), y lavada tres veces con carbonato de potasio. La capa orgánica fue entonces secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada para producir un crudo sólido que fue triturado con 75% acetato de etilo/hexanos. La pasta resultante fue sonicada y filtrada para producir 500 mg de 1-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida, en forma de un sólido blanco (M+H=385).

Ejemplo 15: preparación de 2-(2-(((*trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)tiazol-5-carboxamida

[0151]

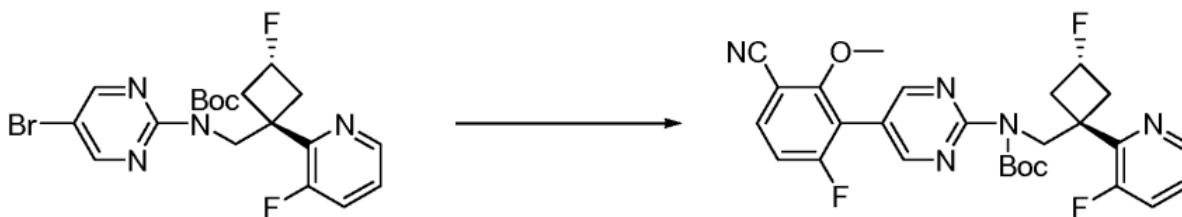


[0152] A un vial de 20 mL para microondas se añadió *t*-butil 5-bromopirimidin-2-il(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato (850 mg, 1.95 mmol), tiazol-5-carboxilato de etilo (459 mg, 2.92 mmol), Cl₂Pd(PPh₃)₂ (205

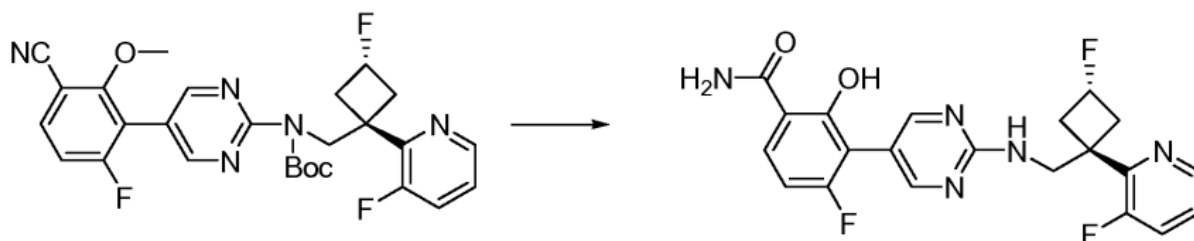
mg, 0.29 mmol), Johnphos (213 mg, 0.58 mmol), Cs₂CO₃ (1.9 g, 5.85 mmol) y tolueno (8 mL). La reacción fue agitada y calentada a 140 °C por 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla la reacción fue entonces vertida sobre acetato etílico (100 mL), lavada con NaHCO₃ (50 mL), lavada con salmuera (50 mL), y luego secada sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada, y purificada por medio de cromatografía de gel de silicio (EtOAc/hexanos) para producir 191 mg de metil 2-(2-(*t*-butoxicarbonil((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il)tiazol-5-carboxilato. Este compuesto fue subsecuentemente disuelto en etanol (4 mL), y se añadió hidróxido de amonio (2 mL). La reacción fue calentada a 60 °C y agitada durante 30 minutos. La reacción fue entonces concentrada, disuelta en CH₂Cl₂ (30 mL), lavada con NaHCO₃ (10 mL), lavada con salmuera (10 mL), y luego secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El sólido crudo fue disuelto nuevamente en CH₂Cl₂ (5 mL) y se añadió TFA (2 mL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 30 minutos, concentrada y luego purificada por cromatografía de fase reversa para producir 51 mg de 2-(2-(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)tiazol-5-carboxamida, en forma de un sólido blanco (M+H=385.1).

Ejemplo 16: preparación de 4-Fluoro-3-(2-(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-hidroxibenzamida

[0153]

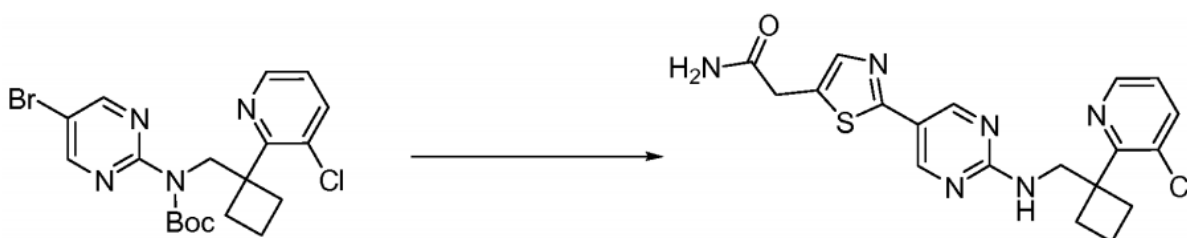


[0154] 4-Fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-metoxibenzonitrilo. En un matraz redondo de 250 mL se añadió *t*-butil 5-bromopirimidin-2-il((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato (5.0 g, 11.0 mmol), ácido 3-bromo-6-fluoro-2-metoxifenilborónico (2.7 g, 11.0 mmol), (dppf)PdCl₂ (0.80 g, 1.1 mmol), dioxano (25 mL degasificado por 10 minutos con nitrógeno), K₂CO₃ (3.0 g, 22 mmol), y agua (4 mL). La mezcla fue calentada a 95 °C y agitada durante la noche. La mezcla de la reacción fue entonces vertida sobre acetato etílico (200 mL), lavada secuencialmente con NaHCO₃ (50 mL) y salmuera (50 mL), y luego secada sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada y purificada por medio de cromatografía de gel de sílicio para producir 2.4 g (4.1 mmol) de 5-(3-bromo-6-fluoro-2-metoxifenil)-N-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)pirimidin-2-amina, en forma de un sólido amarillo pálido. A este sólido se añadió cianuro de zinc (0.76 g, 6.5 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2.9 g, 2.5 mmol), y DMF (25 mL). La mezcla fue calentada a 100 °C por dos horas y luego diluida con EtOAc y lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, concentrada, y purificada usando cromatografía de fase reversa para producir 1.1 gramos de 4-fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-metoxibenzonitrilo.



[0155] 4-Fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-hidroxibenzamida. A una mezcla de 4-fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-metoxibenzonitrilo (1.0 g, 1.9 mmol), K₂CO₃ (0.8 g, 5.7 mmol), y DMSO (5 mL) se la convino en un matraz redondo y frío a 0 °C. Se añadió peróxido de hidrógeno por goteo (8.0 mL de una solución al 35%). La reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada por una hora. La mezcla de la reacción fue diluida con EtOAc y lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera (tres veces). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada, y purificada por cromatografía de fase reversa para producir 0.55 g (1 mmol) de 4-fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-metoxibenzamida, en forma de un sólido blanco. Este compuesto fue mezclado con piridina (6 mL) y Lil (1.22 g, 9 mmol) y calentada en un reactor de microondas a 125 °C por 15 minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con EtOAc y lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada, y purificada por cromatografía de fase reversa para producir 163 mg de 4-fluoro-3-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-2-hidroxibenzamida, en forma de un sólido blanco (M+H+430.1).

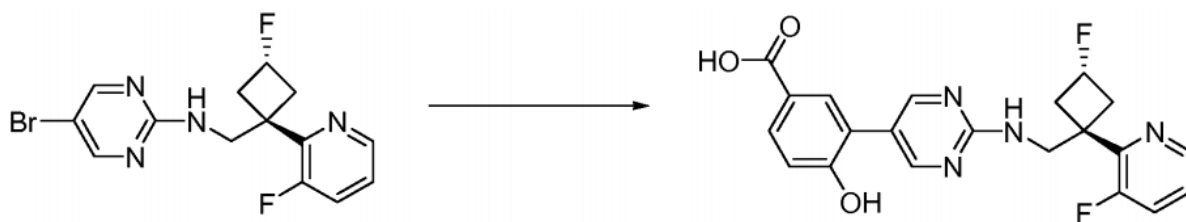
Ejemplo 17: preparación de 2-(2-2-((1-(3-cloropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)tiazol-5-il)acetamida



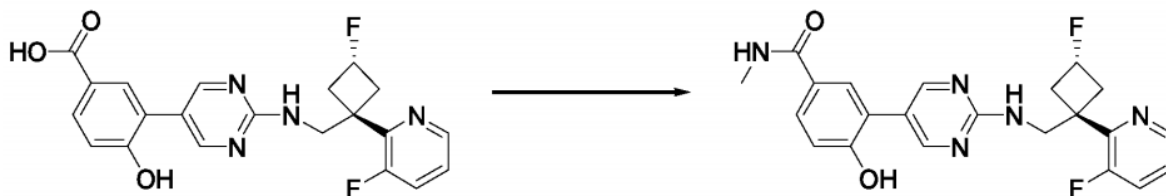
[0157] En un matraz redondo de 50 mL se añadió *t*-butil 5-bromopirimidin-2-il((1-(3-cloropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato (1.0 g, 2.2 mmol), Pd(PF₃)₄ (0.25 g, 0.22 mmol), hexametilditina (0.92 mL, 2.2 mmol), LiCl (0.25 g, 5.9 mmol), y dioxano (10 mL). La mezcla fue calentada a 90 °C por una hora. A la solución café oscura resultante le fue añadida 2-(2-bromotiazol-5-il)acetnitrilo (0.89 g, 4.4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.076 g, 0.066 mmol), y CuI (4.2 g, 22.2 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a 90 °C por una hora. La reacción fue entonces enfriada a temperatura ambiente, diluida con acetato etílico (50 mL), y filtrada con diatomita. El filtrado fue lavado con agua (30 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, y concentrada, y purificada por cromatografía de gel de silicio (EtOAc/hex) para producir 222 mg de *t*-butil (1-(3-cloropiridin-2-il)ciclobutil)metil(5-(5-(cianometil)tiazol-2-il)pirimidin-2-il)carbamato, en forma de un aceite viscoso de color café. A este compuesto se adicionó carbonato de potasio (185 mg, 1.3 mmol) y DMSO (3 mL). La mezcla fue enfriada a 0 °C y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (0.5 mL). La reacción fue calentada a temperatura ambiente y agitada por una hora. La reacción fue diluida con EtOAc (75 mL) y lavada tres veces con salmuera (50 mL). La capa orgánica fue entonces secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada para producir un sólido crudo que fue purificado por cromatografía de fase reversa para producir 48 mg de *t*-butil 5-(5-(2-amino-2-oxoetil)tiazol-2-il)pirimidin-2-il((1-(3-cloropiridin-2-il)ciclobutil)metil)carbamato en forma de un sólido blanco. Este compuesto fue disuelto en 25% TFA/CH₂Cl₂ y agitado por 10 minutos. La reacción fue entonces concentrada, disuelta en acetato etílico (75 mL), y lavada tres veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y concentrada para producir 39 mg de 2-(2-(2-((1-(3-cloropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)tiazol-5-il)acetamida, en forma de un sólido blanco (M+H=415.1).

Ejemplo 18: preparación de 3-(2-((*trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-N-metilbenzamida

[0158]



[0159] **Ácido 3-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-benzoico.** A un tubo de 20 mL para microondas se añadió 5-bromo-N-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metil)pirimidin-2-amina (1.2 g, 3.8 mmol), metil 4-hidroxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (1.1 g, 4.0 mmol), (dppf)PdCl₂ (0.25 g, 0.38 mmol), dioxano (15 mL), K₂CO₃ (1.4 g, 10.1 mmol), y agua (3 mL). La mezcla fue calentada a 135 °C y agitada por 15 minutos. La mezcla de la reacción fue entonces vertida sobre acetato etílico (200 mL), lavada con salmuera (50 mL), y secada sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada, y purificada por medio de cromatografía de gel de silicio (EtOAc/hex) para producir 0.65 g de metil 3-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-benzoato en forma de un sólido tostado. Este compuesto fue disuelto en metanol (7 mL) y se añadió KOH (2 mL de una solución acuosa 3N). La reacción fue agitada a 80 °C por una hora y luego fue concentrada. El residuo crudo fue purificado por cromatografía de fase reversa para producir 0.24 g de ácido 3-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-benzoico, en forma de un sólido blanco.



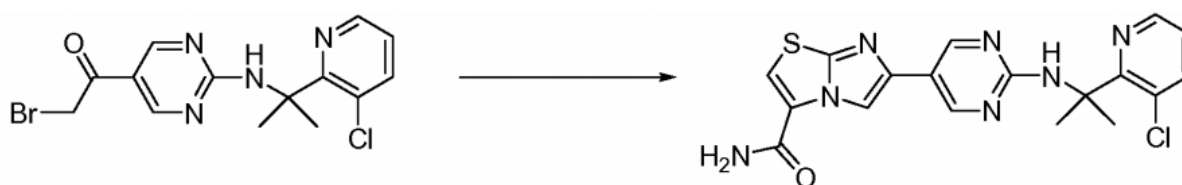
[0160] **3-(2-(((*trans*-3-Fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-N-metilbenzamida.** A un matraz redondo de 50 mL se añadió ácido 3-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-benzoico (147 mg, 0.36 mmol), HATU (204 mg, 0.54 mmol), HOBT (72 mg, 0.54 mmol), hidrocloreuro de metilamina (239 mg, 3.6 mmol), DIPEA (187 µL, 1.1 mmol), y DMF (1.5 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción fue concentrada y purificada por cromatografía de fase reversa para producir 93 mg de 3-(2-(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)-4-hidroxi-N-metilbenzamida, en forma de un sólido blanco (M+H=412.1).

Ejemplo 19: preparación de 6-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida (para referencia)

[0161]



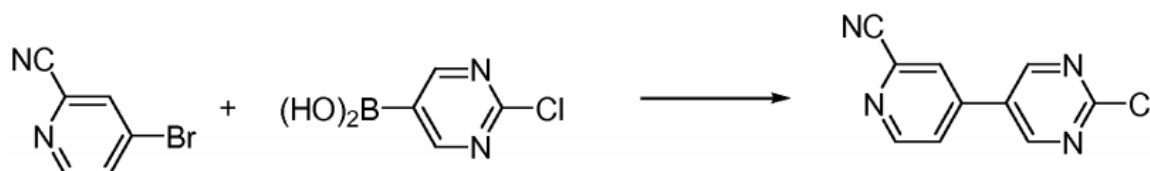
5 **[0162] 2-Bromo-1-(2-(2-(3-chloropiridin-2-il)propan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etanona.** A una solución agitada de dioxano (50 mL, degasificado) se añadió 5-bromo-N-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-il)pirimidin-2-amina (3.0 g, 12 mmol), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0.65 g, 1.2 mmol), y tributil(1etoxivinil)estaño (2.66 mL, 13.8 mmol). La reacción fue calentada a 90 °C y agitada por dos horas. La reacción fue entonces concentrada, seguido de la adición de EtOAc (100 mL) y fluoruro de potasio (50 mL de una solución acuosa saturada). La mezcla fue agitada por 10 minutos y luego filtrada con un filtro de diatomita. El filtrado fue concentrado y luego disuelto en THF (20 mL) y agua (20 mL). Se añadió entonces NBS (4.9 g, 27.6 mmol), y la reacción fue agitada por 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue vertida sobre acetato etílico (200 mL), lavada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada, y purificada por medio de cromatografía de gel de silicio para producir 1.5 g de 2-bromo-1-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etanona como un polvo blanco.



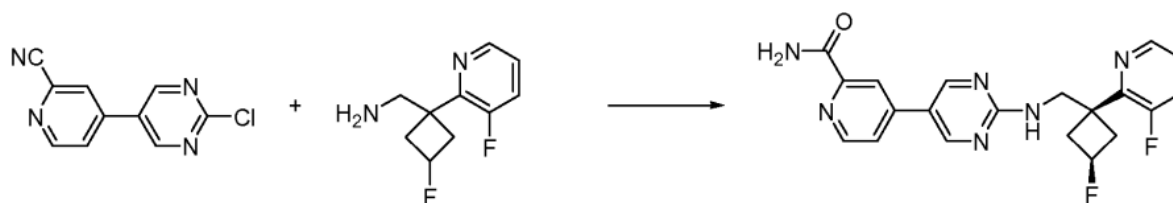
20 **[0163] 6-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-il)amino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida.** A un vial 20 de adarme se añadió 2-bromo-1-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-il)amino)pirimidin-5-il)etanona (103 mg, 0.28 mmol), etil-2-aminotiazol-4-carboxilato (48 mg, 0.28 mmol), y metiletilcetona (2 mL). La mezcla fue calentada a 90 °C en un tubo sellado y agitada durante la noche. La reacción fue entonces concentrada y purificada por medio de cromatografía de gel de silicio (EtOAc/hex) para producir 33 mg de etil 6-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-il)amino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxilato, en forma de un sólido tostado. Este compuesto fue disuelto en metanol (1 mL) y se añadió hidróxido de amonio (3 mL). La mezcla resultante fue calentada en un reactor de microondas a 135 °C y agitada por 15 minutos. La reacción fue concentrada, seguido de la adición de HBTU (68 mg, 179 μmol), HOBt (24 mg, 179 μmol), NH_4Cl (48 mg, 1.1 mmol), DIPEA (78 μL , 441 μmol), y NMP (2 mL). La reacción fue agitada por 2 horas y luego purificada directamente por cromatografía de fase reversa para producir 18 mg de 6-(2-(2-(3-cloropiridin-2-il)propan-2-il)amino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-3-carboxamida, un sólido blanquecino (M+H=414.1).

30 **Ejemplo 20: Preparación de 4-(2-(((cis)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)picolinamida**

[0164]



35 **[0165] 4-(2-cloropirimidin-5-il)picolinonitrilo.** 4-bromopicolinonitrilo (11.8 g, 74.5 mmol), ácido 2-cloropirimidin-5-ilborónico (15.0 g, 82.0 mmol), (dppf) PdCl_2 (5.5 g, 7.45 mmol), dioxano (150 mL, degasificado con nitrógeno), y solución acuosa de 2 NK_2CO_3 (33 mL), fueron combinados y calentados en matraz redondo a 100 °C durante la noche. La mezcla caliente fue filtrada usando un filtro de diatomita, diluida con EtOAc, lavada con agua, concentrada, y purificada utilizando cromatografía de gel de silicio para producir 4-(2-cloropirimidin-5-il)picolinonitrilo, en forma de un sólido tostado (2.1 g, 13%).



[0166] 4-(2-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)picolinamida. 4-(2-cloropirimidin-5-il)picolinonitrilo (0.9 g, 4.2 mmol), (3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metanamina (1.0 g, 5.0 mmol), DIPEA (1 mL), y ACN (20 mL) fueron mezclados y calentados a 90 °C por 4 horas. La mezcla de la reacción fue concentrada, diluida con EtOAc, y lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, concentrada, y purificada utilizando cromatografía de fase reversa para producir 4-(2-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)picolinonitrilo en forma de un aceite transparente (el isómero *cis* se eluye primero). Este compuesto fue entonces tratado con DMSO (3 mL), K₂CO₃ (200 mg), y H₂O₂ (2 mL). La mezcla de la reacción fue agitada durante cuatro horas y luego diluida con EtOAc y lavada con salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada, concentrada y purificada utilizando cromatografía de fase reversa para producir 93 mg de 4-(2-(((*cis*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridin-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidin-5-il)picolinamida, en forma de un sólido blanquecino (m/z [M+H] = 397.2).

Ejemplo 21: Preparación y prueba de miofibrillas esqueléticas rápidas.

[0167] Preparación y prueba de miofibrillas esqueléticas rápidas. Miofibrillas esqueléticas de conejo fueron preparadas usando el método de Herrmann et al. (Bioquim. 32(28):7255-7263(1993). Las miofibrillas fueron preparadas a partir de músculos psoas de conejo comprados a Pel-Freez Biologicals (Arkansas) dos días después de poner la orden, almacenados en hielo. El músculo triturado fue homogeneizado en 10 volúmenes de amortiguador "estándar" frío como hielo (50mM Tris, pH 7.4, 0.1 M acetato de potasio, 5 mM KCl, 2 mM DTT, 0.2 mM PMSF, 10 µM leupeptina, 5 µM pepstatina, y 0.5 mM azida de sodio) conteniendo 5 mM EDTA y 0.5% Triton X-100 utilizando un homogeneizador Omni-Macro. Las miofibrillas fueron recuperadas por medio de centrifugación a baja velocidad (3000 rpm por 10 minutos) y lavadas dos veces en el Triton X-100 conteniendo la sustancia amortiguadora para asegurar la remoción de membranas celulares. Posteriormente Triton lava las miofibrillas, las miofibrillas fueron lavadas tres veces en un amortiguador "estándar" que contiene 2 mM de acetato de magnesio. Un último lavado en amortiguador de ensayo (12 mM PIPES, pH 6.8, 60 mM KCl, 1 mM DTT) se llevó a cabo y llegó a 10% de sacarosa para ser congelado instantáneamente en nitrógeno líquido y almacenado a -80 °C.

[0168] Activación de las miofibrillas esqueléticas rápidas. Los activadores de fibras rápidas fueron identificados al medir la actividad enzimática de las preparaciones de miofibrillas musculares utilizando el sistema de ensayo patentado PUMA™ (ver, por ejemplo, U.S. Patente Nos. 6,410,254, 6,743,599, 7,202,051, y 7,378,254). Las preparaciones de miofibrillas consisten en músculo esquelético de conejo (aproximadamente 90% de fibras rápidas) que han sido mecánicamente homogeneizadas y lavadas con un detergente (triton X-100) para remover membranas celulares. Esta preparación retuvo todos los componentes del sarcómero en una conformación propia y la actividad enzimática todavía está regulada por calcio. Los compuestos fueron probados usando una suspensión de miofibrillas y el nivel de calcio necesario para incrementar la actividad enzimática de las miofibrillas a 25% de su velocidad máxima (llamado pCa25). La actividad enzimática fue monitoreada por medio de un sistema de enzimas acopladas – piruvato de quinasa y deshidrogenasa de lactato. Esta prueba regenera el ADP producido por miosina en ATP al oxidar NADH, produciendo un cambio de absorbancia a 340 nm. Las características del sistema de amortiguación son: tubos de 12 mM, 2 mM MgCl₂, 1 mM DTT a un pH de 6.8 (amortiguador PM12). Los datos fueron reportados como AC1.4, siendo la concentración a la cual el compuesto incrementa la actividad enzimática en un 40%. Los resultados se resumen en la Tabla 2 a continuación.

Ejemplo 22: Preparación y Prueba de Proteínas del Sarcómero a partir de Músculo Esquelético

Preparación del Polvo

[0169]

1. Los volúmenes están dados para aproximadamente 1000 g de músculo triturado.
2. Pre corte y ponga a hervir la tela de paño durante 10 minutos en agua. Escurrir y secar.
3. Triture pechuga de pollo en un molino de carne previamente enfriado.
4. Extraiga al mezclar en 2 L de 0.1 M KCl, 0.15 M K-fosfato, pH 6.5 por 10 minutos a 4 °C. Gire a 5000 rpm, durante 10 minutos, a 4 °C en JLA. Recoja el comprimido.
5. Extrae el comprimido al mezclar con 2 L de 0.05 M NaHCO₃ durante 5 minutos. Gire a 5000 rpm, por 10min, a 4 °C en JLA. Recoja el comprimido. Repita la extracción una vez más.
6. Extraiga el residuo filtrado con 2 L de 1 mM EDTA, pH 7.0 durante 10 minutos mezclando.
7. Extraiga con 2 L de H₂O durante 5 minutos mezclando. Gire a 10000 rpm, durante 15 minutos, a 4 °C en JLA. Recoja cuidadosamente el comprimido, parte del mismo se encontrará suelto y gelatinoso.
8. Extraiga cinco veces con acetona (2 L acetona durante 10 minutos para cada mezcla). Presione a través de

la tela de paño delicadamente. Todas las extracciones de acetona se llevan a cabo a temperatura ambiente. La acetona debe ser enfriada previamente a 4 °C.

9. Secado: con lo que el residuo filtrado esparcidos sobre la tela de paño en una bandeja grande de vidrio y déjela dentro de la campana de extracción durante la noche. Cuando residuo esté seco, colóquelo en una botella plástica de cuello ancho y almacene a 20 °C.

Preparación Alternativa del Polvo

[0170] (Ver Zot y Potter (1981) Prep. Bioquim. 11 (4) pp. 381-395)

1. Diseccione los ventrículos izquierdos del músculo cardíaco. Remueva todo el tejido del pericardio y la grasa que sea posible. Triture en un molino de carne enfriado previamente. Pese.
2. Prepare cinco volúmenes de amortiguador de Extracción (ver a continuación). Homogenizar la carne en una licuadora, cuatro veces durante 15 segundos con 15 segundos de intermedio. Haga esto con un volumen (peso/volumen) del amortiguador, tomado de los cinco volúmenes ya preparados. Vierta el homogeneizado de regreso al amortiguador de fracción y agite hasta que esté bien mezclado (5 minutos).
3. Filtre a través de una capa de tela de paño en un tamiz grande de polipropileno. Vuelva a suspender en los cinco volúmenes de amortiguador de extracción, como se realizó previamente.
4. Repita el Paso 3 cuatro veces más. Al final, no vuelva a suspender en el amortiguador de extracción, sino que, proceda al Paso 5. Los comprimidos deberán ser blanco-amarillentos.
5. Vuelva suspender en tres volúmenes (de acuerdo al peso original) de etanol frío al 95%. Agite durante cinco minutos y presione a través de la tela de paño como se explica previamente, repita dos veces más.
6. Pese el residuo filtrado y vuelva suspenderlo en tres volúmenes (nuevo peso/volumen) de éter dietílico frío.
7. Repita el Paso 6 un total de tres veces.
8. Deje reposar durante la noche en una única capa sobre la tela de paño en una bandeja de vidrio.
9. Cuando esté seco, recoja el polvo, péselo y almacénelo en un jarro de boca ancha a 4 °C.

AMORTIGUADOR DE EXTRACCIÓN: 50 mM KCl, 5 mM Tris pH 8.0. Prepare como 50 veces concentrado. Para 2L: 250 mM Tris pH 8.0. Base Tris (121.14 g/mol, 60.6 g), pH a 8.0 con HCl concentrado, luego añada 2.5 M KCl (74.55 g/mol, 372 g).

Preparación de Actina

[0171]

1. Extraiga el polvo (como se describe previamente) con 20 ml de amortiguador A (vea a continuación, añada BME y ATP justo antes de ser usado en cada uno de los siguientes pasos) por gramo de polvo (200 ml por cada 10 g). Use un vaso de precipitación grande de 4 L para 150 g del polvo. Mezcle vigorosamente para disolver el polvo. Agite a 4 °C por 30 minutos.
2. Separe el extracto del polvo hidratado al presionar a través de varias capas de tela de paño. La tela de paño debe estar previamente esterilizada metiéndola en el microondas 1-2 minutos.
3. Vuelva a extraer el residuo con el mismo volumen de amortiguador A y combine los extractos.
4. Centrifugue en un rotor JLA10 durante una hora a 10K rpm (4°C). Recoja el sobrenadante a través de dos capas de tela de paño.
5. Añada ATP a 0.2 mM y MgCl₂ a 50 mM. Agite en el plato agitador a 4 °C durante 60 minutos para permitir que la actina polimerice/forme para-cristales.
6. Añada lentamente KCl sólido a 0.6 M (45 g/l). Agite a 4 °C durante 30 minutos.
7. Centrifugue en un rotor JLA10 a 10K durante 1 hora.
8. Despolimerización: enjuague rápidamente la superficie de los comprimidos con el amortiguador A y elimine el enjuague. Los comprimidos suavizados por pre incubación en hielo con una pequeña cantidad del amortiguador A en cada tubo (utilicen menos de la mitad del volumen total de la re-suspensión final en todos los tubos). Re-suspenda a mano con la espátula celular y combine los comprimidos. Lave los tubos con amortiguador adicional usando una pipeta de 25 mL y un pipeteador motorizado, removiendo agresivamente la actina de las paredes de los tubos. Homogenizar en un dounce grande con amortiguador A frío en hielo. Utilice 3 mL por gramo de polvo originalmente extraído.
9. Dialice contra el amortiguador A cuatro cambios durante un periodo de 48 horas.
10. Recoja la actina dializada y centrifugue en el rotor 45Ti a40K rpm durante 1.5 horas (4°C).
11. Recoja el sobrenadante (Actina-G). Guarde una muestra para análisis sobre gel y determinación de la concentración proteínica.
12. Para polimerizar la actina-G para su almacenamiento, añada KCl a 50mM (desde 3M estándar), MgCl₂ a 1 mM, y NaN₃ a 0.02% (desde 10% estándar). Almacene a 4 °C. No congelar.

Amortiguador A: 2 mM tris/HCl, 0.2 mM CaCl₂, 0.5 mM (36 µl/L) 2-mercaptoetanol, 0.2 mM Na₂ATP (añadido fresco), y 0.005% azida- Na; pH 8.0.

Purificación de Miosina de Músculo Esquelético

[0172] (Ver Margossian, S.S. Y Lowey, S. (1982) *Methods Enzymol.* (Métodos en Enzimología) 85, 55-123; y Goldmann, W.H. y Geeves, M.A. (1991) *Anal. Bioquim.* 192, 55-58)

Solución A: 0.3 M KCl, 0.15 M fosfato de potasio, 0.02 M EDTA, 0.005 M MgCl₂, 0.001 M ATP, pH 6.5.

Solución B: 1 M KCl, 0.025 M EDTA, 0.06 M fosfato de potasio, pH 6.5.

Solución C: 0.6 M KCl, 0.025 M fosfato de potasio, pH 6.5.

Solución D: 0.6 M KCl, 0.05 M fosfato de potasio, pH 6.5.

Solución E: 0.15 M fosfato de potasio, 0.01 M EDTA, pH 7.5.

Solución F: 0.04 M KCl, 0.01 M fosfato de potasio, 0.001 M DTT, pH 6.5.

Solución G: 3 M KCl, 0.01 M fosfato de potasio, pH 6.5.

10 Todos los procedimientos se llevan a cabo a 4 °C.

1. Obtenga aproximadamente 1000 g de músculo esquelético, tal como oscuro esquelético de conejo.
2. Triture dos veces, extraiga con 2 L de solución A durante 15 minutos mientras agita, añada 4 L de H₂O fría, filtre a través de una gasa, diluya con H₂O fría a una fuerza iónica de 0.04, (aproximadamente 10 veces); permita que se siente por tres horas; recoja el precipitado a 7,000 rpm en un rotor GSA durante 15 minutos.
- 15 3. Disperse el comprimido en 220 mL de solución B; dialice durante la noche contra 6 L de solución C; añada lentamente ~400 mL igual volumen de H₂O destilada fría; agite por 30 minutos; centrifugue a 10,000 rpm durante 10 minutos en un rotor GSA.
4. Centrifugue el sobrenadante a 19,000 rpm durante una hora.
5. Diluya el sobrenadante a una fuerza iónica de 0.04 (~8-veces); permita que la miosina se asiente durante la noche; recoja aproximadamente 5-6 L de precipitado esponjoso de miosina por centrifugación a 10,000 rpm durante 10 minutos en un rotor GSA.
- 20 6. Vuelva a suspender el comprimido en un volumen mínimo de solución G: dialice durante la noche contra 2 L de solución D; centrifugue a 19,000 rpm durante dos horas, en tubos de nitrato de celulosa; perforo los tubos y separe la miosina de la grasa y del comprimido insoluble.
7. Diluya el sobrenadante a 5 -10 mg/mL y dialice contra la solución E de forma extensiva, cargue la columna DEAE-sephadex.
- 25 8. Equilibre previamente con solución E; aplique 500-600 g de miosina a 30 mL/hora; lave con 350 mL de solución E; eluya con gradiente de 0-0.5 M KCl en solución E (2 x 1 litros); recoja fracciones de 10 ml; acumule fracciones de miosina (>0.1 M KCl); concentre mediante diálisis durante la noche contra la solución F; centrifugue a 25,000 rpm durante 30 minutos; almacene como fue mencionado previamente.
- 30 9. La miosina es entonces cortada con quimotripsina o papaína en la presencia de EDTA para generar el fragmento S1, el cual es soluble en las condiciones bajas de sal, óptimas para la actividad ATPasa (Margossian, supra).

Preparación y pruebas

35 **[0173]** La miosina es preparada por precipitación desde extractos de sal del músculo psoas de conejo, y una fracción soluble S1 es preparada por digestión con quimotripsina (Margossian y Lowey, 1982).

[0174] La actina es purificada al primero preparar un polvo de éter del músculo cardíaco (Zot HG y Potter J D. (1981) *Preparative Biochemistry* (Bioquímica Preparativa) 11:381-395) como se describe previamente. Subsecuentemente, la actina entre un ciclo entre los filamentos y el estado soluble por medio de rondas de centrifugación y diálisis (Spudich J A y Watt S. (1971) *J. Quim. Biol.* 246:4866-4871).

40 **[0175]** La tropomiosina es extraída desde el polvo de éter y separada de otras proteínas basándose en los precipitados dependientes de pH, seguido de cortes sucesivos de sulfato de amonio a 53% y 65% (Smillie LB. (1981) *Methods Enzymol* (Métodos Enzimológicos) 85 Pt B:234-41). Las troponinas son aisladas como un complejo intacto de TnC, TnT, y TnI. El polvo de éter es extraído en un amortiguador alto en sal. Se realizan cortes sucesivos de sulfato de amonio a 30% y 45%; el precipitado se solubiliza por diálisis en un amortiguador bajo en sal y luego se purifica en una columna DEAE Toyopearl con una gradiente de 25-350 mM KCl. No existe una cantidad medible de ATPasa en ningún componente a excepción de la miosina, la cual tiene por naturaleza una actividad ATPasa basal muy baja en la ausencia de actina.

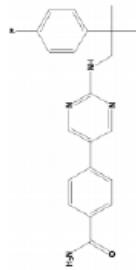
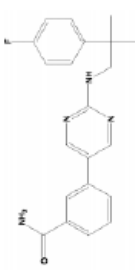
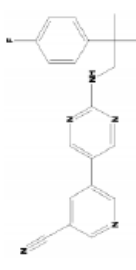
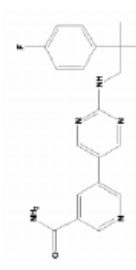
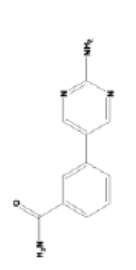
45 **[0176]** Antes de la prueba, la actina, tropomiosina, y complejos de troponina son mezclados en la proporción deseada (por ejemplo, 7:1:1) para alcanzar una regulación máxima de calcio en el filamento de actina. La prueba es conducida en una concentración que permite una activación al 25%. Esta concentración de calcio se encuentra en el rango fisiológico durante la contracción muscular.

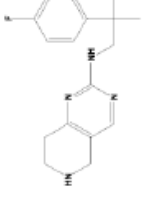
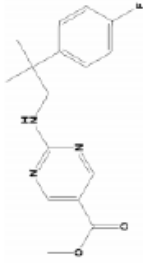
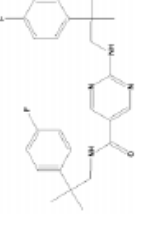
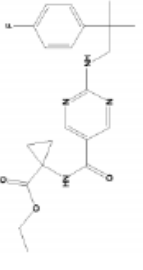
50 **[0177]** Para medir la generación de ADP durante la reacción, un sistema enzimático acoplado de piruvato quinasa/lactato dehidrogenasa/NADH es añadido a la actina. La miosina se mantiene separada, y se añade a los filamentos delgados regulados para iniciar la reacción. Se monitorea la oxidación de NADH en tiempo real, para obtener las curvas cinéticas. Los compuestos son disueltos en DMSO y colocados al fondo de 384 pocillos a una concentración final de 10 a 40 µg/mL.

[0178] Utilizando procedimientos similares a aquellos descritos en este documento, usando reactivos e





intermediarios comercialmente disponibles (por ejemplo, Sigma-Aldrich) o sintetizados por un experto en la materia, los compuestos en la Tabla 2 fueron sintetizados, caracterizados y probados. Se determinaron los valores AC1.4 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, y los valores de la media reportada AC1.4 son los siguientes: A = < 1 uM; B = 1-10 uM; C = 10-20 uM; D = >20 uM.

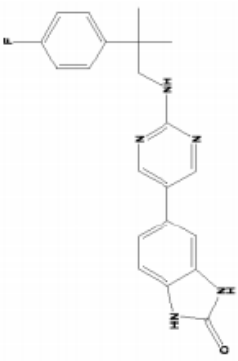
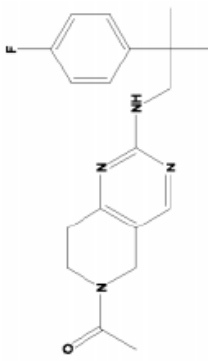
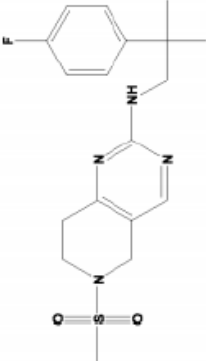
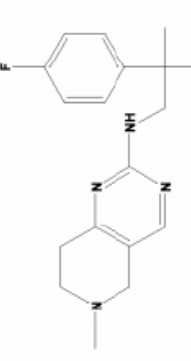
Tabla 2
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media AC1.4
4-(2-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)benzamida*		365.3	B
3-(2-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)benzamida*		365.3	A
5-(2-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)piridina-3-carbonitrilo*		348.3	B
5-(2-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)piridina-3-carboxamida*		366.3	B
3-(2-amino)pirimidin-5-il)benzamida*		215.3	D

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Media	m/z (M+H)	Estructura										Compuesto
ACI.4	301.0											[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]-5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidin-2-ilamina*
D	304.1											metil-2-[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino-5-carboxilato*
D	439.1											N-[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil](2-[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)carboxamida*
D	401.1											etil 1-[2-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)carbonilamino]ciclopropanocarboxilato*

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
Ácido 2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidina-5-carboxílico*		289.0	D
(5-bromopirimidin-2-il)[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amina*		324.0	D
Ácido 1-([2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il]carbonilamino)ciclopropanocarboxílico*		373.1	D
1-([2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il]carbonilamino)ciclopropanocarboxamida*		373.1	D

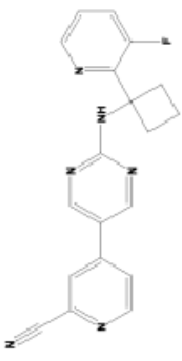
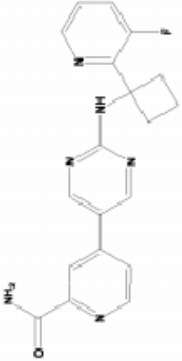
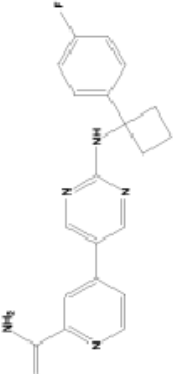
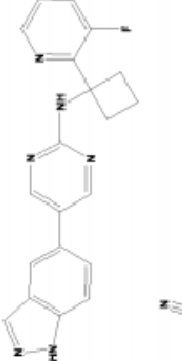
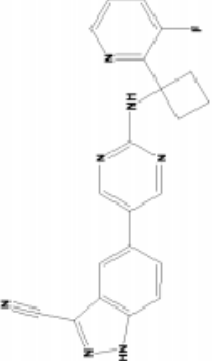
5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
			Media			m/z			(M+H)			
			AC1.4									
			B			378.1			B			
			D			343.0			D			
			B			379.0			B			
			D			315.0			D			
Compuesto	Estructura	m/z	(M+H)	Media	AC1.4							
5-(2-[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)-3-hidrobenzimidazol-2-ona*		378.1	378.1	B	AC1.4							
6-acetil-2-[[2-(4-fluoro fenil)-2-metilpropil]amino]-5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidina*		343.0	343.0	D								
2-{[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino}-6-(metilsulfoni)-5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidina*		379.0	379.0	B								
[2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]-(6-metil(5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidin-2-il)amina)*		315.0	315.0	D								

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media AC14
2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)-5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidina-6-arbo xamida*		301.0	D
2-(2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)(5,6,7,8-tetrahidropiridino[4,3-d]pirimidin-6-il))-2-oxoacetamida*		372.0	D
2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)-5,6,7,8-tetrahidropiridino[3,4-d]pirimidina-7-carboxamida*		344.0	D
2-(2-([2-(4-fluorofenil)-2-metilpropil]amino)(5,6,7,8-tetrahidropiridino[3,4-d]pirimidin-7-il))-2-oxoacetamida*		372.0	D

5		Media	ACI.4
10	m/z	(M+H)	
15	Estructura		
20	Compuesto		
25	(Continúa)	(* indica ejemplo de referencia)	
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			
	<chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2S(=O)(=O)N1)c3ccc(F)cc3</chem>	379.0	C
	<chem>CC(C)Nc1nc2c(ncn2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4</chem>	377.1	A
	<chem>CC1(C)CC1Nc2nc3c(ncn3C(=O)N)C4=CC=C(F)C=C4</chem>	382.1	A
	<chem>CC1(C)CC1Nc2nc3c(ncn3C#N)C4=CC=C(F)C=C4</chem>	346.1	C
	<chem>CC1(C)CC1Nc2nc3c(ncn3C(=O)N)C4=CC=C(F)C=C4</chem>	381.1	A

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
4-(2-[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino)pirimidin-5-il)piridina-2-carbonitrilo*		347.1	D
4-(2-[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino)pirimidin-5-il)piridina-2-carboxamida*		365.1	B
4-(2-[(4-fluorofenil)ciclobutil]amino)pirimidin-5-il)piridina-2-carboxamida*		364.1	B
(5-(1H-indazol-5-il)pirimidin-2-il)[(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]amina*		361.1	B
5-(2-[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo*		386.1	B

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
5-(2-[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida*		404.1	A
[5-(6-fluoro(1H-indazol-5-il)pirimidin-2-il)](3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]amina*		379.1	B
6-fluoro-5-(2-[(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]amino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carbonitrilo*		404.1	B
6-fluoro-5-(2-[(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]amino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-carboxamida*		422.1	A
(5-bromopirimidin-2-il)](4-fluorofenil)ciclobutil]amina*		322.0	D

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

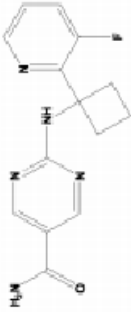
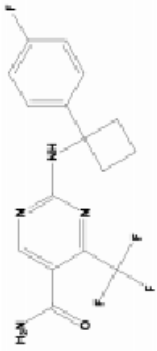
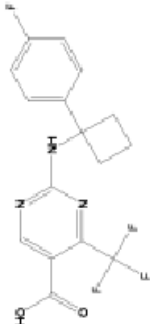
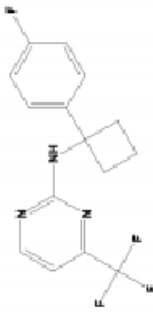

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
(5-bromopirimidin-2-il)[(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)amina]*		323.0	D
(6-bromoquinazolin-2-il)[(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)amina]*		373.0	D
2-[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino;quinazolina-6-carbonitrilo*		320.1	D
[(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)quinazolin-2-il]amina*		295.1	D
2-[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino;quinazolina-6-carboxamida*		338.1	D
2-[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]amino;pirimidina-5-carbonitrilo*		270.1	D

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
		Media			m/z			Estructura			m/z	Media
		ACI.4			(M+H)							
		C			269.1						269.1	C
		C			310.0						310.0	C
		C			287.1						287.1	C
		D			269.1						269.1	D
		D			284.1						284.1	D
		D			287.1						287.1	D

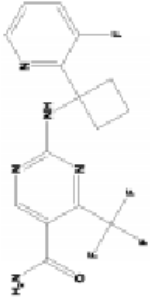
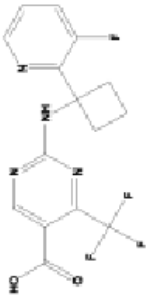

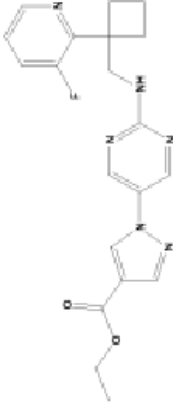
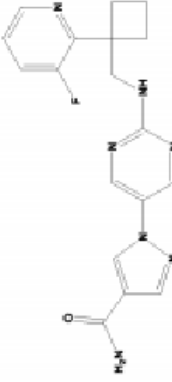
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
2-[[[3-fluoro-2-piridil]ciclobutil]amino]pirimidina-5-carboxamida*		288.1	D
2-[[[4-fluorofenil]ciclobutil]amino]-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida*		355.1	B
Ácido 2-[[[4-fluorofenil]ciclobutil]amino]-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico*		356.1	D
[[[4-fluorofenil]ciclobutil][4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]		312.1	C
N-[[[4-fluorofenil]ciclobutil][2-[[[4-fluorofenil]ciclobutil]amino]-4-(trifluorometil)pirimidin-5-il]carboxamida]		503.1	D

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
2-[(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)amino]-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida*		356.1	D
Ácido 2-[(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)amino]-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxílico*		357.1	D
[(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]		313.1	D
etil 1-[2-[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil]amino]pirimidin-5-il]pirazol-4-carboxilato*		397.3	D
1-[2-[(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil]amino]pirimidin-5-il]pirazol-4-carboxamida*		368.3	B

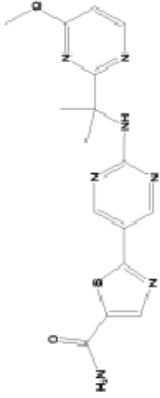
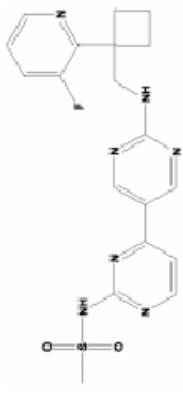
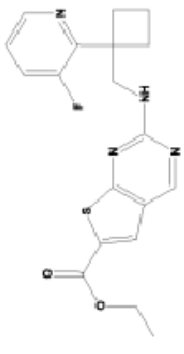
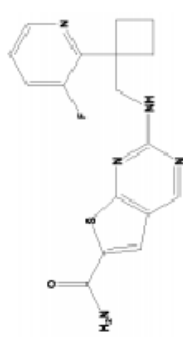
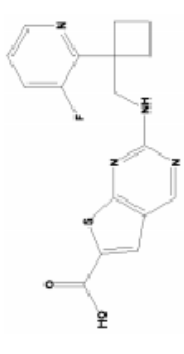
(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
Ácido 1-[2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]pirazol-4-carboxílico*		369.2	D
2-[2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida*		385.1	B
2-[2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida		385.1	A
etil 2-[2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato*		414.2	D

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media
Ácido 2-[2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico*		386.2	C
2-[2-((1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-isopropil)amino]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida*		407.2	A
2-(2-[[2-piridilciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida*		367.2	B
2-(2-[[2-piridilciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo*		349.2	D
2-[2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-carbonitrilo*		367.2	C

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
2-(2-((1-(4-metoxipirimidin-2-il)-isopropil)amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida*		372.1	D
{4-[6-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]piridazin-3-il}pirimidin-2-il;(metilsulfonil)amina*		430.3	D
etil 2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino)tiofeno[2,3-d]pirimidina-6-carboxilato*		387.1	D
2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino)tiofeno[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida*		358.1	C
Ácido 2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino)tiofeno[2,3-d]pirimidina-6-carboxílico*		358.1	D

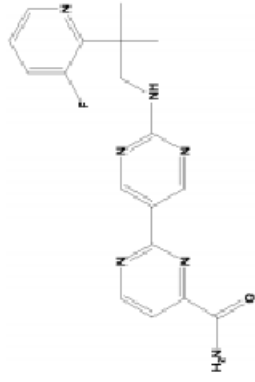
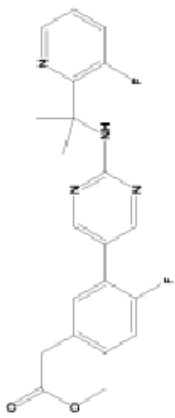
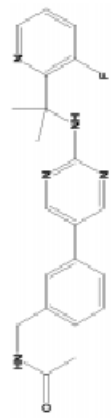
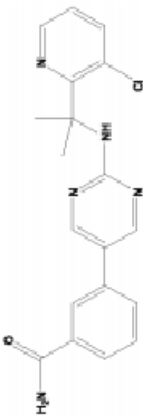
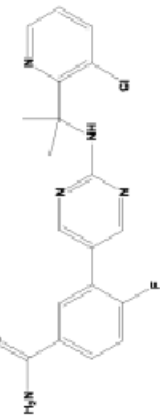
5		10		15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)														
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4											
4-fluoro-3-(2-([2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il]benzamida		384.1	B											
4-fluoro-3-[2-([[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]benzamida		396.1	A											
3-[2-([2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il]benzamida*		366.1	B											
3-[2-([[(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino)pirimidin-5-il]benzamida*		378.2	A											

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
3-[2-({1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-isopropil]-amino}pirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida*]		418.2	A
3-[2-({1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-isopropil]-amino}pirimidin-5-il)benzamida*]		400.3	A
3-(2-({1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)benzamida*]		352.3	B
5-({1-([3-fluoro-2-piridil]ciclobutil]metil)-amino)-1,3-tiazol[5,4-d]pirimidina-2-carboxamida*		359.1	C

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Media	m/z (M+H)	Estructura	Compuesto									
ACI.4	360.1		Ácido 5-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutilmetil)amino-1,3-tiazol[5,4-d]pirimidina-2-carboxílico*									
D	370.1		4-fluoro-3-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida*									
D	380.2		N-([4-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)fenil]metil)acetamida*									
D	326.1		[5-(2-aminopirimidin-5-il)pirimidin-2-il][1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amina*									
D	359.1		2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida*									

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media
2-(2-([2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)pirimidin-4-carboxamida*		368.2	C
metil 2-[4-fluoro-3-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)fenil]acetato*		399.1	C
N-([3-(2-[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)fenil]metil)acetamida*		380.1	C
3-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida*		368.1	A
3-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida*		386.1	A

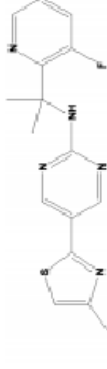
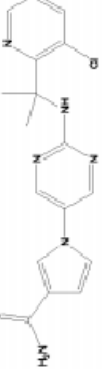
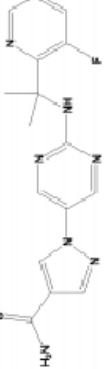

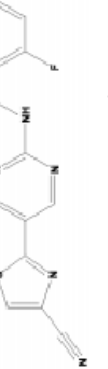
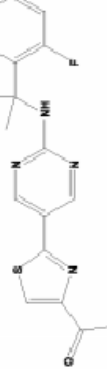
(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
1-(2-{[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)pirazole-4-carbonitrilo*		340.1	D
1-(2-{[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)pirazole-4-carboxamida*		358.1	B
2-[4-fluoro-3-(2-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)fenil]acetamida*		384.1	B
2-(2-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)pirimidina-4-carboxamida*		354.1	D
{5-[5-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]pirimidin-2-il}{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amina*		345.2	D
N-{[2-(2-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil}acetamida*		387.1	D

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

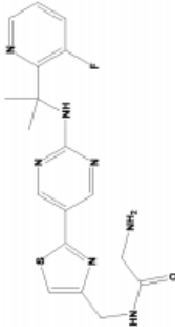
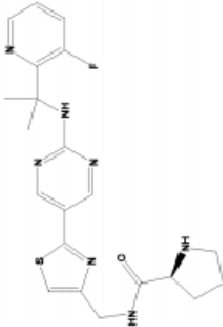
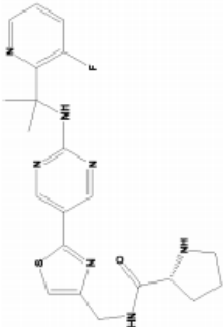
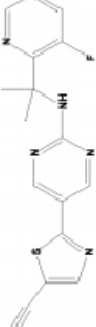
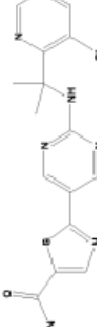
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media AC1.4
2-amino-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropilamino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil)acetamida*		402.2	D
N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropilamino]pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil)imidazol-5-il)carboxamida*		439.1	D
N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropilamino]pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil)(2-hidroxiimidazol-5-il)carboxamida*		455.1	C
(aminociclopil)-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropilamino]pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil)carboxamida*		428.1	D
(2R)pirolidin-2-il)-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropilamino]pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil)carboxamida*		442.2	D
(2S)pirolidin-2-il)-N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropilamino]pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil)carboxamida*		442.2	C
N-([2-(2-([1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropilamino]pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-4-il)]metil)acetamida*		387.3	D

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

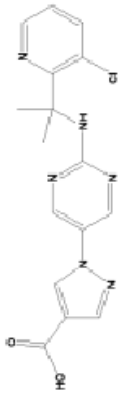
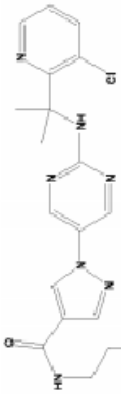
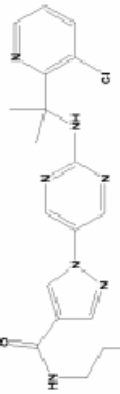
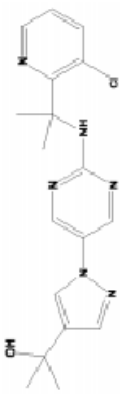
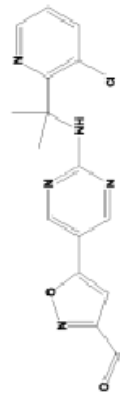
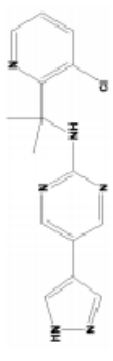
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media
2-[2-(2-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-il]acetamida*		373.3	D
1-(2-{[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)pirrole-3-carboxamida*		357.1	B
1-(2-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)pirazole-4-carboxamida*		342.2	D
{5-[4-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]pirimidin-2-il}[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amina*		345.3	D
2-(2-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazole-4-carbonitrilo*		341.3	D
2-(2-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida*		359.3	D

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
2-amino-N-([2-(2-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-4-il)]metil)acetamida*		402.2	D
((2S)pirrolidin-2-il)-N-[2-(2-[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-4-il)]metil)carboxamida*		442.3	D
((2R)pirrolidin-2-il)-N-([2-(2-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-4-il)]metil)carboxamida*		442.3	D
2-(2-{[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo*		341.2	D
2-(2-{[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida*		375.2	B

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

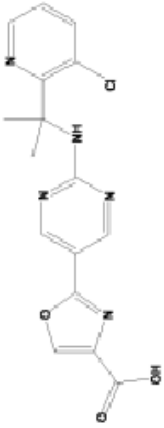
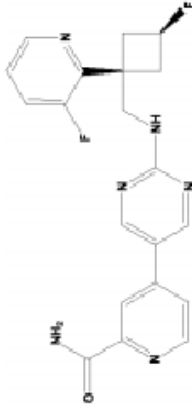
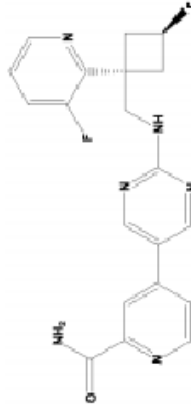
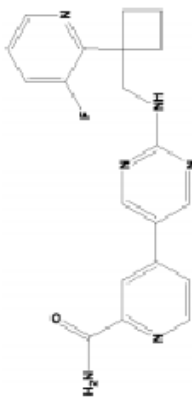
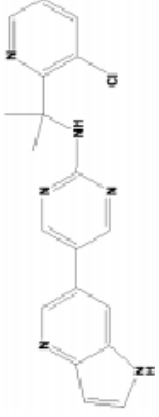
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
Ácido 1-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazole-4-carboxílico*		359.1	D
N-(2-carbamoyl)1-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-il]carboxamida*		429.1	D
[1-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-il]-N-(2-hidroxietil)carboxamida*		402.1	D
2-[1-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-il]propan-2-ol*		373.1	D
5-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)isoxazol-3-carboxamida*		359.2	B
[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil][5-pirazol-4-il]pirimidin-2-il]amina*		315.1	B

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media
5-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino);pirimidin-5-il)piridina-3-carboxamida*		369.1	B
Ácido 5-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino);pirimidin-5-il)tiofene-2-carboxílico*		375.0	D
5-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino);pirimidin-5-il)tiofene-2-carboxamida*		374.1	B
(5-bromopirimidin-2-il)[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amina*		311.0	D
2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino);pirimidina-5-carbonitrilo*		274.1	D
(5-bromopirimidin-2-il)[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amina*		328.1	D
2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino);pirimidin-5-il)-1,3-oxazole-4-carboxamida*		359.2	D

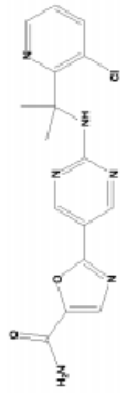
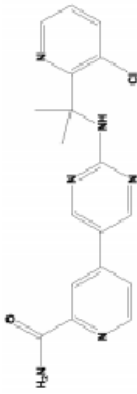
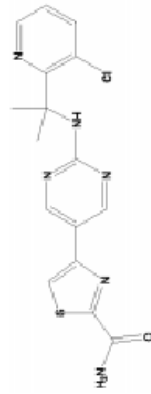
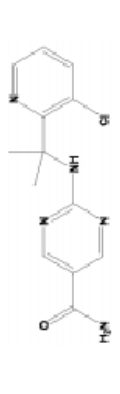
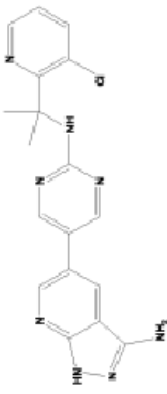
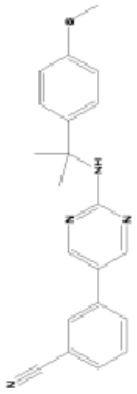
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

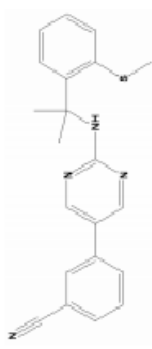
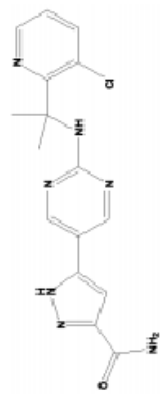
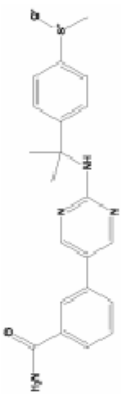

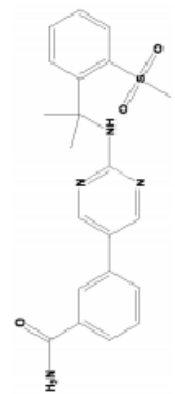
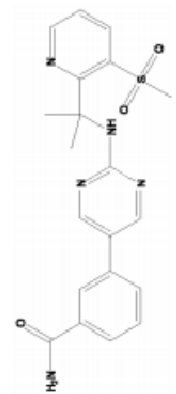
(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
Ácido 2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-4-carboxílico*		360.2	D
4-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]piridina-2-carboxamida		397.3	B
4-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]piridina-2-carboxamida		397.3	B
4-[2-([3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il]piridina-2-carboxamida		379.3	B
[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil] [5-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il]pirimidin-2-il]amina*		365.2	A

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-oxazol-5-carboxamida*		359.2	D
4-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridina-2-carboxamida*		369.3	B
4-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-carboxamida*		375.2	C
2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidina-5-carboxamida*		292.1	D
[5-(3-amino(1H-indazol-5-il)pirimidin-2-il)][1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amina*		380.1	A
3-(2-([1-metil-1-(4-metilfenil)etil]amino)pirimidin-5-il)benzenocarbonitrilo*		361.2	D

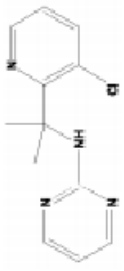
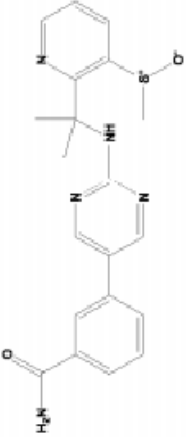
5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4									
3-(2-([1-metil-1-(2-metilfenil)etil]amino)pirimidin-5-il]bencenocarbonitrilo*		361.2	A									
5-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il]pirazole-3-carboxamida*		358.1	C									
3-(2-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il]benzamida*		395.2	D									
3-[2-({1-metil-1-[4-(metilsulfonil)fenil]etil}; amino)pirimidin-5-il]benzamida*		411.2	D									
3-[2-({1-metil-1-[2-(metilsulfonil)fenil]etil}; amino)pirimidin-5-il]benzamida*		411.2	D									
3-[2-({1-metil-1-[3-(metilsulfonil)(2-piridil)etil]; amino]pirimidin-5-il]benzamida*		412.2	D									

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media
2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida*		375.2	C
2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-4-carboxilico acid*		376.2	D
2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-oxazole-5-carboxilico acid*		360.2	D
3-(2-([1-metil-1-(3-metil-2-piridil)etil]amino)pirimidin-5-il)benzeno carbonitrilo*		362.2	B
3-(2-([1-metil-1-(2-metil-5-fenil)etil]amino)pirimidin-5-il)benzamida*		379.3	A

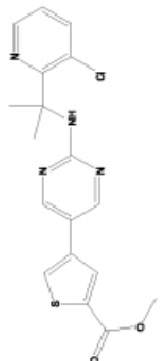
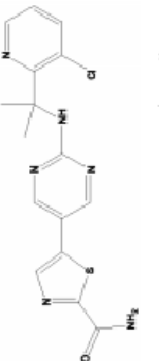
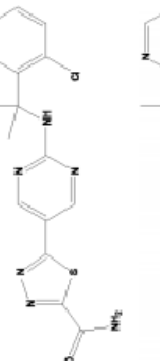
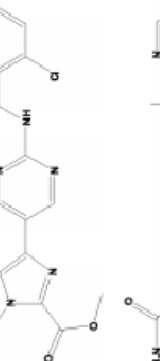
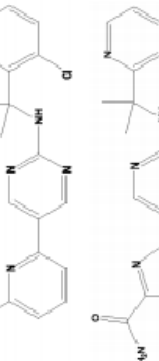

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media
3-(2-(2-(metilsulfonil)fenil)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)benzamida*		395.2	D
[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]pirimidin-2-ilamina*		249.2	D
3-(2-([1-metil-1-(3-metil(2-piridil)etil)amino]pirimidin-5-il)benzamida*		380.2	B
3-(2-(2-(3-(metilsulfonil)piridin-2-il)propan-2-ilamino)pirimidin-5-il)benzamida*		396.2	D
3-[2-([1-metil-1-[3-(metilsulfonil)(2-piridil)etil]-(hidroxiamino)]pirimidin-5-il)benzamida*		428.2	D

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media
3-[2-([1-[3-(difluorometil)(2-piridil)]-isopropil]amino)pirimidin-5-il]-4-fluorobencenocarbonitrilo*		384.1	B
3-[2-([1-[3-(difluorometil)(2-piridil)]-isopropil]amino)pirimidin-5-il]-4-fluorobenzamida*		402.1	B
(5-(5H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)pirimidin-2-il)[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amina*		317.1	D
etil 5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazole-2-carboxilato*		389.1	D
5-(2-([1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazole-2-carbonamida*		389.1	D

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

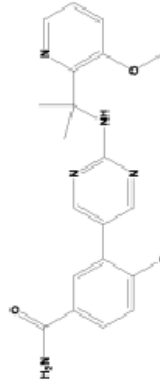

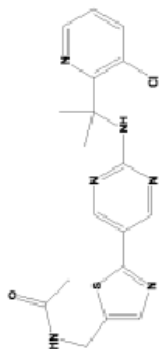
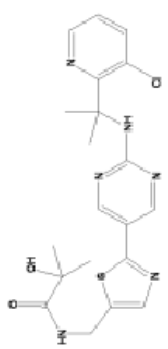
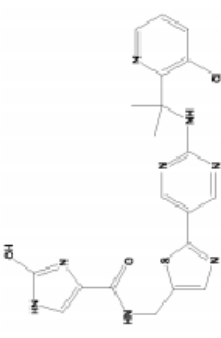
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
metil 4-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)tiofene-2-carboxilato*		340.2	D
5-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-2-carboxamida*		375.2	B
5-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida*		376.3	D
metil 4-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1-metilimidazol-2-carboxilato*		387.2	D
6-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridina-2-carboxamida*		369.1	C
3-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida*		360.3	D

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
etil 5-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato*		389.1	D
[5-(3-amino(1H-indazol-5-il)pirimidin-2-il)]-[1-(3-fluoro(2-piridil))-isopropil]amina*		364.2	A
4-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)iofene-2-carboxamida*		374.1	B
[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil][5-(1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il]amina*		317.1	D
4-fluoro-3-(2-([1-(3-metoxi(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzenocarbonitrilo*		364.1	D
4-fluoro-3-(2-([1-metil-1-(3-metil(2-piridil)etil]amino)pirimidin-5-il)benzamidia*		366.1	B

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media AC1.4
4-fluoro-3-(2-([1-(3-metoxi(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida*		382.1	C
{5-[5-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]pirimidin-2-il}[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amina*		361.0	D
N-[2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-il]metil]acetamida*		403.1	C
N-[2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)metil]-2-hidroxi-2-metilpropanamida*		447.1	C
N-([2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)metil](2-hidroxicimidazol-il)carboxamida*		471.1	B

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

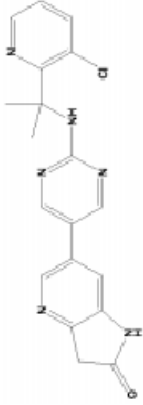
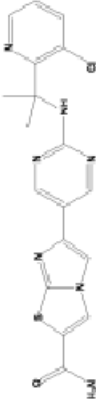
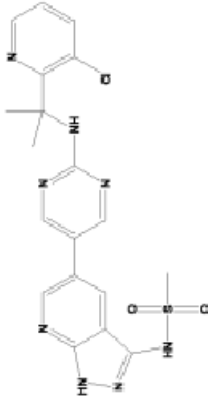
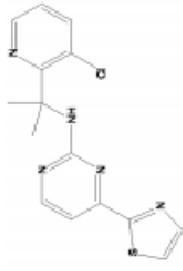
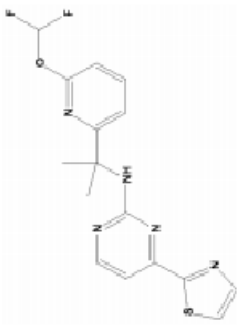
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
3-(2-([1-(3-cloro-6-hidroxi(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida*		384.1	D
3-(2-([1-(3-cloro-6-metoxi(2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)benzamida*		398.1	A
[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil][5-(1,3-tiazol-2-il)pirimidin-2-il]amina*		332.1	B
2-[4-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazolil]etan-1-ol*		359.1	D
Ácido 2-[4-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazolil]acético*		373.1	D
2-[4-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazolil]acetamida*		372.1	D

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

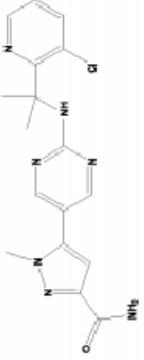
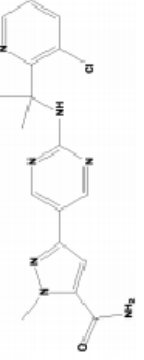
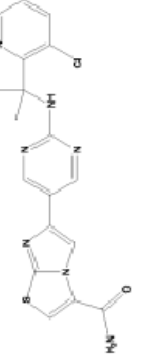
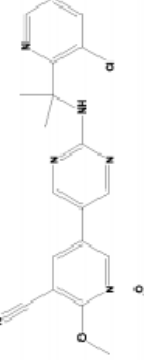
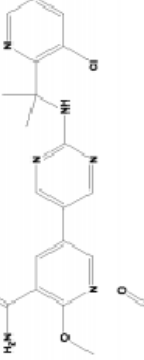
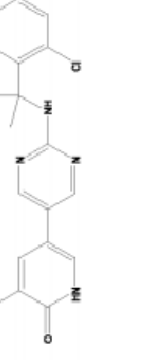
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridina-4-carbonitrilo*		351.1	C
2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)piridina-4-carboxamida*		369.1	B
N-([1-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)pirazol-4-il]metil)acetamida*		386.1	D
4-fluoro-3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil),amino]pirimidin-5-il]benzamida		414.3	A
3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil),amino]pirimidin-5-il]benzamida*		396.3	A

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
6-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-2-pirrolino[3,2-b]piridin-2-ona*		381.1	D
6-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-b][1,3-tiazolina-2-carboxamida*		414.1	D
[5-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)(1H-indazol-3-il)](metilsulfonil)amina*		458.1	A
[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil](4-(1,3-tiazol-2-il)pirimidin-2-il)amina*		332.2	D
{1-[6-(difluorometoxi)(2-piridil)]-isopropil}(4-(1,3-tiazol-2-il)pirimidin-2-il)amina*		364.2	C

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
5-(2-{{1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil}amino}pirimidin-5-il)-1-metilpirazol-3-carboxamida*		372.2	D
3-(2-{{1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil}amino}pirimidin-5-il)-1-metilpirazol-5-carboxamida*		372.2	D
6-(2-{{1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil}amino}pirimidin-5-il)imidazol[2,1-b]1,3-tiazolina-3-carboxamida*		414.1	B
5-(2-{{1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil}amino}pirimidin-5-il)-2-metoxipiridina-3-carbonitrilo*		381.1	D
5-(2-{{1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil}amino}pirimidin-5-il)-2-metoxipiridina-3-carboxamida*		399.1	B
5-(2-{{1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil}amino}pirimidin-5-il)-2-oxohidropiridina-3-carboxamida*		385.1	B

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
2-[(tert-butoxi)carbonilamino]-N-{{[1-(2-{{[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il]pirazol-4-il]metil}acetamida*		501.1	D
2-amino-N-{{[1-(2-{{[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il]pirazol-4-il]metil}acetamida*		401.1	B
3-[(tert-butoxi)carbonilamino]-N-{{[1-(2-{{[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il]pirazol-4-il]metil}propanamida*		515.1	D
3-amino-N-{{[1-(2-{{[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il]pirazol-4-il]metil}propanamida*		415.1	B
1-[2-{{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino}pirimidin-5-il]pirazol-4-carbonitrilo*		368.2	C

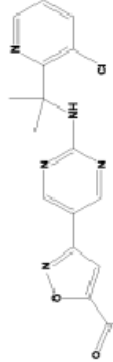
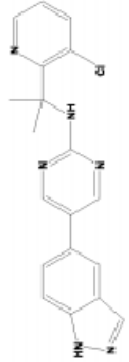
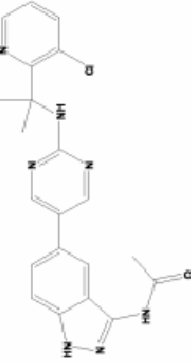
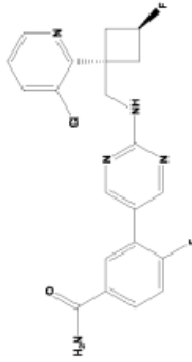
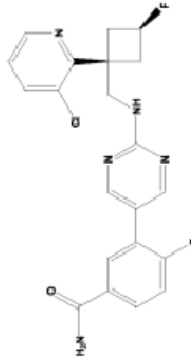
5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media									
<chem>{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil]pirimidin-2-ilamina*}</chem>		277.2	D									
<chem>1-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil]amino)pirimidin-5-il]pirazol-4-carboxamida</chem>		382.3	B									
<chem>3-(2-[2-(3-cloro (2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)benzamidá*</chem>		382.3	A									
<chem>3-(2-[2-(3-cloro (2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidin-5-il)-4-fluorobenzamidá*</chem>		400.2	A									

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media
2-(2-[(1R)-1-(3-cloro (2-piridil))-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo*		371.2	D
2-(2-[(1S)-1-(3-cloro (2-piridil))-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carbonitrilo*		371.2	D
2-(2-[(1R)-1-(3-cloro (2-piridil))-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida*		389.2	D
2-(2-[(1S)-1-(3-cloro (2-piridil))-2-metilpropil]amino}pirimidin-5-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida*		389.2	D
etil 3-(2-[[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il]isoxazole-5-carboxilato)*		388.2	D

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
3-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)isoxazole-5-carboxamida*		359.2	C
(5-(1H-indazol-5-il)pirimidin-2-il)[1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amina*		365.1	A
N-[5-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-1H-indazol-3-il]acetamida*		422.1	B
3-[2-([1-(3-cloro (2-piridil))-3-fluorociclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il]-4-fluorobenzamida*		430.2	A
3-[2-([1-(3-cloro (2-piridil))-3-fluorociclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il]-4-fluorobenzamida*		430.2	A

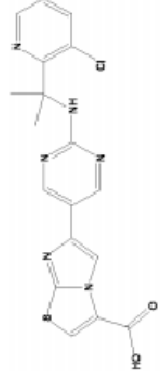
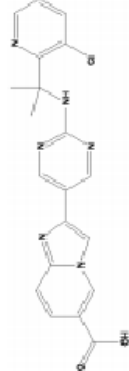
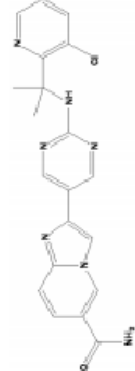
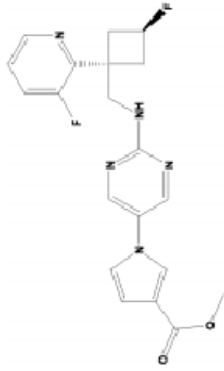
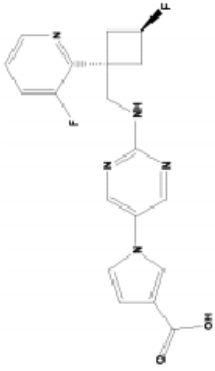
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
[5-(3-amino(1H-indazol-5-il)pirimidin-2-il)](tert-butil)amina*		283.3	B
3-(2-([1-(3-cloro-2-piridil)]-3-fluorociclobutil)amino)pirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida*		416.2	A
3-[2-([1-(3-cloro-2-piridil)]ciclobutil)metil]amino)pirimidin-5-il]-4-fluorobenzamida*		412.2	A
3-[2-([1-(3-cloro-2-piridil)]ciclobutil)metil]amino)pirimidin-5-il]benzamida*		394.3	A
3-(2-([2-piridilciclobutil)metil]amino)pirimidin-5-il)benzamida*		360.3	B

5				Media
10				ACI.4
15		Estructura	m/z	
20			(M+H)	
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)	Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
	4-fluoro-3-(2-((2-piridil)ciclobutil)metil)amino}pirimidin-5-il}benzamida*		378.3	A
	3-[2-((3-cloro (2-piridil)ciclobutil)metil)amino}pirimidin-5-il]-4-fluorobencenocarbonitrilo*		394.2	A
	3-[2-((3-cloro -2-piridil)ciclobutil)metil)amino}pirimidin-5-il}bencenocarbonitrilo*		376.2	A
	{(3-cloro (2-piridil)ciclobutil)metil}pirimidin-2-il}amina*		275.2	D
	3-(2-{[1-(2-cloro (3-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)-4-fluorobenzamida*		386.2	B

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
Ácido 6-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)imidazo[2,1-b][1,3-tiazolna-3-carboxílico*		415.0	B
Ácido 2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-4-hidroimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxílico*		409.1	D
2-(2-([1-(3-cloro (2-piridil))-isopropil]amino)pirimidin-5-il)-4-hidroimidazo[1,2-a]piridina-6-carboxamida*		408.1	C
metil 1-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il]pirrole-3-carboxilato*		400.3	D
Ácido 1-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il]pirrole-3-carboxílico*		386.3	D

(Continúa)

(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media
1-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]pirol-3-carboxamida		385.3	A
2-(2-{[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)-4-hidroimidazo[1,2-a]piridina-8-carboxamida*		408.1	B
2-(2-{[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)-4-hidroimidazo[1,2-a]piridina-7-carboxamida*		408.1	D
5-(2-{[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)pidazina-3-carboxamida*		370.2	B
N-(tert-butil)[5-(2-{[1-(3-cloro(2-piridil))-isopropil]amino}pirimidin-5-il)piridazin-3-il]carboxamida*		426.2	D
{3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-(metilsulfonyl)carboxamida*		474.1	A

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
2-{2-[2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il}etanonitrilo*		381.2	B
2-{2-[2-((3-cloro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il}acetamida		415.1	A
3-[2-((1-(3-cloro-2-piridil))-3,3-difluorociclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-4-fluorobenzamida*		448.2	A
3-[2-((1-(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino)-4-metilpirimidin-5-il]benzamida*		410.1	B

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
2-[2-[2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il]acetamida*		399.2	B
2-[2-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il]acetamida*		417.1	B
(tert-butoxi)-N-(2-[2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]-(1,3-tiazol-5-il)metil]acetamida*		471.2	B
{5-[5-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]pirimidin-2-il}{[(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil]amina*		371.1	C

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
N-(2-[2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil]amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il)metil)acetamida*			B
(tert-butoxi)-N-(2-[2-((3-cloro (2-piridil)ciclobutil)metil]amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il)metil)carboxamida*			A
{5-[5-(aminometil)(1,3-tiazol-2-il)]pirimidin-2-il} [(3-cloro (2-piridil)ciclobutil)metil]amina*		387.1	B
N-(2-[2-((3-cloro -2-piridil)ciclobutil)metil]amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il)metil)acetamida*		429.1	A
(2-[2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil]amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il)metil)(metilsulfonil)amina*		449.1	B

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media									
2-(2-[2-([1-(3-cloro (2-piridil))-3-fluorociclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-5-il)acetamida*		433.2	B									
(tert-butoxi)-N-([2-(2-([2-(2-piridil)ciclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il)(1,3-tiazol-5-il)]metil)carboxamida*		369.2	B									
[2-([3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil)amino]pirimidin-5-il]-N-isoxazol-3-il-carboxamida*		369.2	B									
[2-([3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil)amino]pirimidin-5-il]-N-(1,3-tiazol-2-il)carboxamida*		365.2	B									

5	Media	ACI.4	m/z	(M+H)	Estructura	Compuesto	(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)
10	D	D	302.2	D		2-((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidina-5-carboxamida*	
15	D	D	316.2	D		[2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]-N-metilcarboxamida*	
20	D	D	330.2	D		N-etil[2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]carboxamida*	
25	D	D	346.2	D		[2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]-N-(2-hidroxietil)carboxamida*	

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)													
Media	m/z	Estructura	m/z	Estructura	m/z	Estructura	m/z	Estructura	m/z	Estructura	m/z	Estructura	
AC1.4	(M+H)												
D	445.2		D		D		D		B				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
(4-fluoro-3-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]fenil]-N-metilcarboxamida		428.3	A
[2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il]-N-pirazol-5-il-carboxamida*		368.2	C
5-aminopirazolil 2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il cetona*		368.2	C

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media
[2-([3-fluoro(2-pindil)ciclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il]-N-(3-metilpirazol-5-il)carboxamida*		382.2	D
N-(2-aminoetil)2-([3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il]carboxamida*		346.2	D
[2-([3-fluoro(2-pindil)ciclobutil]metil)amino]pirimidin-5-il]-N-[2-(metilsulfoni)amino]etil]carboxamida*		423.2	D

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
Ácido 2-[2-([3-fluoro-2-piridil]ciclobutil)metil]amino]pirimidin-5-il]carbonilamino]acético*		360.2	D
{3-[2-([3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-metilcarboxamida*		392.3	B
{4-fluoro-3-[2-([3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino]pirimidin-5-il]fenil]-N-metilcarboxamida*		410.3	B
[2-([3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil]amino]pirimidin-5-il]-N-benzamida*		378.2	C

5		Media	
10	m/z	(M+H)	ACI.4
15	Estructura		
20			
25			
30			
35	Compuesto	(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)	
40			
45			
50			
55			
60			
65			
	[2-({[3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-(3-piridil)carboxamida*	379.2	C
	{3-[2-({[3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxifenil)-N-metilcarboxamida*	408.1	B
	3-[2-({[3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxibenzamida*	394.2	A
	{3-[2-({[3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxifenil)-N-metilcarboxamida	426.1	A

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

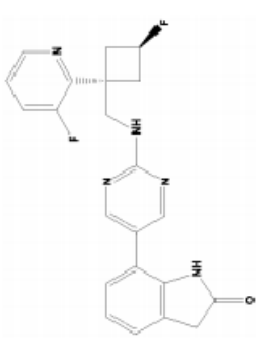
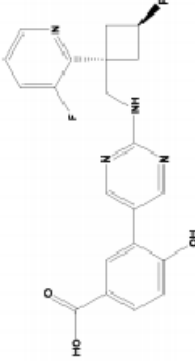
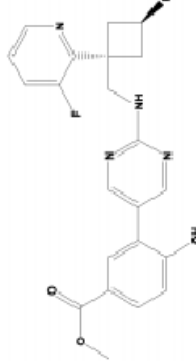
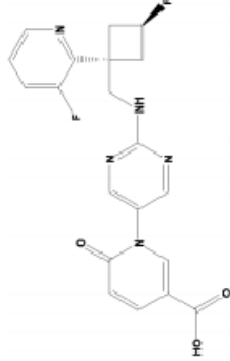
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil}amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxi benzamida*		412.1	A
{1-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil}amino)pirimidin-5-il]pirrol-3-il}-N-metilcarboxamida*		399.3	B
[2-({[3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-(1-metilpirazol-5-il)carboxamida*		382.2	D

5	(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)	Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
10			[2-({[3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-(4-piridil)carboxamida*		379.2
15		2-({[3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il pirazolil cetona*		353.2	C
20		[2-({[3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)carboxamida*		386.2	B

5	Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media AC1.4
10	(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)		396.2	D
15	[2-({(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil} amino)pirimidin-5-il]-N-(2-fluorofenil)carboxamida*		396.2	D
20	[2-({(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil} amino)pirimidin-5-il]-N-(4-fluorofenil)carboxamida*		396.2	D
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Media	m/z (M+H)	Estructura	Compuesto									
ACI.4	409.2		<chem>[2-({(3-fluoro(2-piridil)ciclobuti]metil; amino)pirimidin-5-il]-(4-piridil)}-N-(6-metoxi(3-piridil)carboxamida*</chem>									
D	411.3		<chem>{2-[2-({(3-fluoro(2-piridil)ciclobuti]metil; amino)pirimidin-5-il]-(4-piridil)}-N-metilcarboxamida*</chem>									
B	400.2		<chem>{2-({(3-fluoro(2-piridil)ciclobuti]metil; amino)pirimidin-5-il]amino)-N-(1,3-tiazol-2-il)carboxamida*</chem>									

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Media	m/z	Estructura			Compuesto							Media
ACI.4	(M+H)											
D	399.2				<p>[2-({[3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-N-metil-N-(1,3-tiazol-2-il)carboxamida*</p>							
C	325.3				<p>{[3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}(5-imidazo[1,2-b]pirimidin-2-il)amina*</p>							
D	385.2				<p>N-[2-({[3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-1,3-tiazol-2-il)carboxamida*</p>							

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media									
7-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil};amino)pirimidin-5-il]indolin-2-ona*		408.3	B									
Ácido 3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil};amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxibenzoico*		413.1	A									
metil 3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil};amino)pirimidin-5-il]-4-hidroxibenzoato*		427.1	A									
Ácido 1-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil};amino)pirimidin-5-il]-6-oxohidropiridina-3-carboxílico*		414.1	D									

5	Media	m/z	Estructura	Compuesto
10	(M+H)	413.1	D	AC1.4
15				<p>(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)</p>
20		380.3 <td data-bbox="343 896 375 952">B <td data-bbox="343 952 375 1008"> <p>1-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]pirimidina-4-carbonitrilo*</p> </td> </td>	B <td data-bbox="343 952 375 1008"> <p>1-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]pirimidina-4-carbonitrilo*</p> </td>	<p>1-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]pirimidina-4-carbonitrilo*</p>
25		412.3 <td data-bbox="343 1108 375 1164">B <td data-bbox="343 1164 375 1220"> <p>2-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]-N-metilcarboxamida*</p> </td> </td>	B <td data-bbox="343 1164 375 1220"> <p>2-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]-N-metilcarboxamida*</p> </td>	<p>2-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]pirimidin-4-il]-N-metilcarboxamida*</p>
30		398.3 <td data-bbox="343 1321 375 1377">B <td data-bbox="343 1377 375 1433"> <p>2-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]pirimidina-4-carboxamida*</p> </td> </td>	B <td data-bbox="343 1377 375 1433"> <p>2-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]pirimidina-4-carboxamida*</p> </td>	<p>2-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino)pirimidin-5-il]pirimidina-4-carboxamida*</p>
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

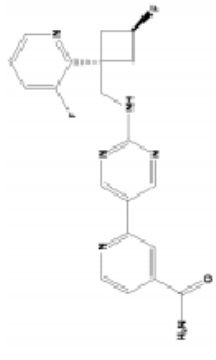
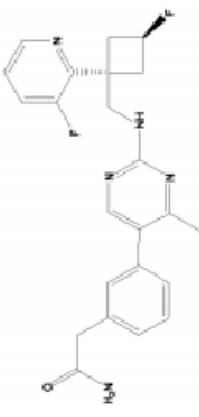
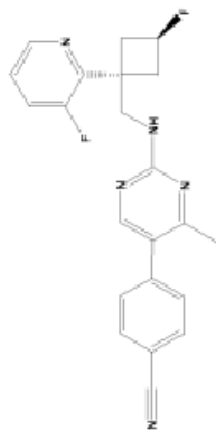
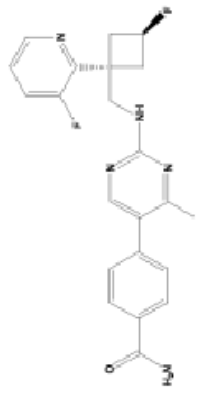
(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
7-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil}amino)pirimidin-5-il]isoindolin-1-ona*		408.1	B
{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil}; [5-(2-fluorofenil)pirimidin-2-il]amina*		371.3	A
2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil}amino)pirimidin-5-il]benzamida*		396.3	C
2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil}amino)pirimidin-5-il]fentil}acetamida*		410.3	C

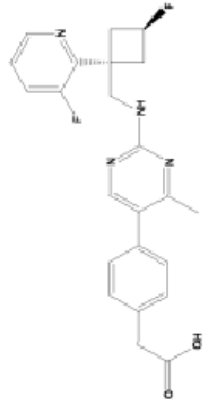
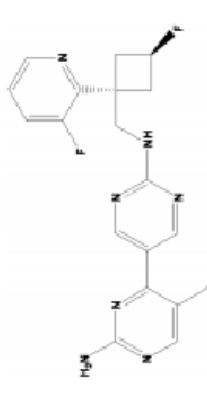
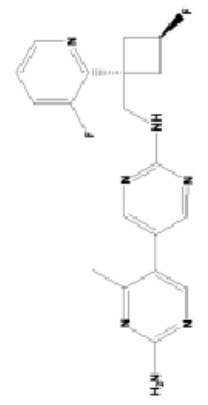
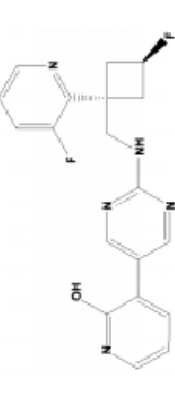
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
N-[2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil};amino)pirimidin-5-il]fenil];acetamida*		410.3	D
2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil};amino)pirimidin-5-il]benceno-1,4-dicarboxamida*		439.3	B
4-fluoro-2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil};amino)pirimidin-5-il]benzamida*		414.3	B
2-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil};amino)pirimidin-5-il]piridina-4-carbonitrilo*		379.2	B

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4									
2-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil)amino)pirimidin-5-il]piridina-4-carboxamida*		397.3	B									
2-{3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil)amino)-4-metilpirimidin-5-il]fenil}acetamida*		424.3	C									
4-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil)amino)-4-metilpirimidin-5-il]bencenocarbonitrilo*		392.3	D									
4-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil)amino)-4-metilpirimidin-5-il]benzamida*		410.3	D									

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media									
6-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil);amino]pirimidin-5-il]piridin-3-ol*		370.2	B									
[5-(5-amino pirazin-2-il)pirimidin-2-il]([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil);amina*		370.1	B									
5-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil);amino]pirimidin-5-il]-2-hidroxi benzamida*		412.1	A									
2-{4-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil);amino]-4-metilpirimidin-5-il]fenil};acetamida*		424.3	B									

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Media	m/z (M+H)	Estructura			Compuesto							
ACI.4	425.3				<p>Ácido 2-(4-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)-4-metilpirimidin-5-il]fenil} acetico*)</p>							
D	384.3				<p>[5-(2-amino-5-metilpirimidin-4-il)pirimidin-2-il]([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amina*)</p>							
C	384.3				<p>[5-(2-amino-4-metilpirimidin-5-il)pirimidin-2-il]([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amina*)</p>							
C	370.2				<p>3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]piridin-2-ol)*</p>							

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

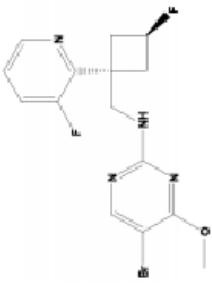
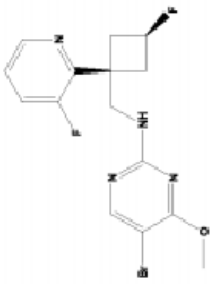
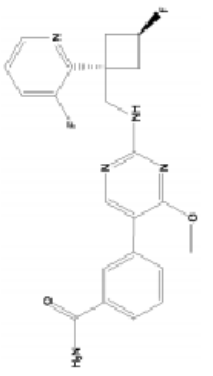
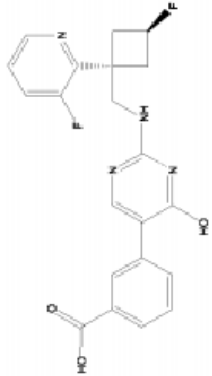
(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
[5-(6-aminopiridazin-3-il)pirimidin-2-il]([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil);amina*		370.1	B
[5-(2-am inopirim idin-5-il)pirimidin-2-il]([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil);amina*		370.1	B
5-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil);amino)pirimidin-5-il]piridin-2-ol*		370.2	D
[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil];[5-(6-metoxi(3-piridil)pirimidin-2-il]amina*		384.3	D

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
[5-(6-aminopirazin-2-il)pirimidin-2-il][3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil]amina*		370.1	B
[5-(2-aminopirimidin-4-il)pirimidin-2-il][3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil]amina*		370.1	C
[5-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)pirimidin-2-il][3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil]amina*		388.1	B
5-{2-[4-(3-fluoro-2-piridil)-2-azabicyclo[2.1.1]hex-2-il]pirimidin-5-il}pirimidin-2-ol*		351.2	D

5	Media	m/z	Estructura	Compuesto
10	(M+H)	ACI.4	Estructura	Compuesto
15	387.1	D		(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il){[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina*
20	387.1	D		(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-il){[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil}amina*
25	426.3	A		3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino]-4-metoxipirimidin-5-il]benzamida*
30	413.2	D		Ácido 3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino]-4-hidroxipirimidin-5-il]benzoiico*

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
3-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil)amino)-4-hidroxipirimidin-5-il]benzamida*		412.2	B
5-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil)amino)pirimidin-5-il]pirimidin-2-ol*		371.3	D
{3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil};[5-(2-metoxipirimidin-5-il)pirimidin-2-il]amina*		385.3	D
6-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti]metil)amino)pirimidin-5-il]piridazin-3-ol*		371.2	D

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
<p>{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}[5-(6-metoxipiridazin-3-il)pirimidin-2-il]amina*</p>		385.2	D
<p>1-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil);amino)pirimidil n-5-il]-4-hidroxihipridin-2-ona*</p>		386.2	D
<p>5-fluoro-6-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil);amino)pirimidil n-5-il]piridin-3-ol*</p>		388.2	B
<p>{3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil);amino)pirimidil n-5-il]fenil]-N-(1-metilazetidil-3-il)carboxamida*</p>		465.3	A

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
{4-fluoro-3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro-2-piridil)]ciclobutil]metil}amino)pirimidi n-5-il]fenil}-N-(1-metilazetidín-3-il)carboxamida*		483.3	B
N-(1-acetilazetidín-3-il){3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro-2-piridil)]ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}carboxamida*		493.3	B
N-(1-acetilazetidín-3-il){4-fluoro-3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro-2-piridil)]ciclobutil]metil}amino)pirimidi n-5-il]fenil}carboxamida*		511.3	B
{4-fluoro-3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro-2-piridil)]ciclobutil]metil}amino)pirimidi n-5-il]fenil}-N-[1-(metilsulfonil)azetidín-3-il]carboxamida*		547.2	B

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)												
Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4									
<p>{3-[2-({3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti{lmetil}amino}pirimidin-5-il)fenil]-N-[1-(metilsulfonil)azetidim-3-il]carboxamida*</p>		529.3	B									
<p>{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti{lmetil}-(4-metoxi-5-fenilpirimidin-2-il)amina*</p>		383.2	B									
<p>{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti{lmetil}-(4-metoxi-5-fenilpirimidin-2-il)amina*</p>		383.3	B									
<p>{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobuti{lmetil}-(4-metoxi-5-fenilpirimidin-2-il)metilamina*</p>		397.2	D									

5	Media	m/z	Estructura	Compuesto
10	(M+H)	307.1	D	ACI.4
15				<p data-bbox="295 907 343 1220">(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)</p> <p data-bbox="494 1097 526 1848">{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil]; (4-metoxipirimidin-2-il)amina*</p>
20				<p data-bbox="718 1041 750 1848">(4-amino-5-fenilpirimidin-2-il){[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil]amina*</p>
25				<p data-bbox="989 1064 1045 1848">{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil]; [4-(metilamino)-5-fenilpirimidin-2-il]amina*</p>
30				<p data-bbox="1244 1108 1300 1848">[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil]; amino)-5-fenilpirimidin-4-il]dimetilamina*</p>
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				

(Continúa)
 (* indica ejemplo de referencia)

5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
Compuesto												
Estructura												
m/z (M+H)												
Media												
AC1.4												
[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)-5-fenilpirimidin-4-il]-(2-metoxietil)amina*												
D												
426.1												
{3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil}-N-(3-hidroxiciclobutil)carboxamida*												
B												
466.3												
{4-fluoro-3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]fenil)-N-(3-hidroxiciclobutil)carboxamida*												
A												
484.3												
4-fluoro-3-[2-({[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil]metil}amino)pirimidin-5-il]-2-hidroxi)benzamida												
A												
430.1												

5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65	(Continúa) (* indica ejemplo de referencia)	Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
		3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutyl]metil)amino)pirimidin-5-il]-2-hidroxi-benzamida*		412.1	A
		[5-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)pirimidin-2-il]{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutyl]metil}amina*		415.2	D
		[5-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)pirimidin-2-il]{[3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutyl]metil}amina*		415.2	D
		6-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutyl]metil)amino)pirimidin-5-il]-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona*		387.2	B

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

Compuesto	Estructura	m/z (M+H)	Media ACI.4
5-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobuti]metil)amino)pirimidin-5-il]-1,3-dihidropirimidina-2,4-diona*		387.2	D
3-amino-6-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobuti]metil)amino)pirimidin-5-il]hidropirazin-2-ona*		386.2	B
{3-[2-([3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobuti]metil)amino)pirimidin-5-il]-2-hidroxifenil)-N-metilcarboxamida*		426.2	B
[2-([3-fluoro(2-piridil)ciclobuti]metil)amino]pirimidin-4-il]-N-benzamida*		378.3	D

5	Media	m/z	(M+H)	Estructura	Compuesto
10	ACI.4 <td data-bbox="555 479 576 524">392.3 <td data-bbox="555 479 576 524">D <td data-bbox="475 622 660 913"> </td> <td data-bbox="475 1077 496 1861">[2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-4-il]-N-metil-N-benzamida*</td> </td></td>	392.3 <td data-bbox="555 479 576 524">D <td data-bbox="475 622 660 913"> </td> <td data-bbox="475 1077 496 1861">[2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-4-il]-N-metil-N-benzamida*</td> </td>	D <td data-bbox="475 622 660 913"> </td> <td data-bbox="475 1077 496 1861">[2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-4-il]-N-metil-N-benzamida*</td>		[2-((3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-4-il]-N-metil-N-benzamida*
15	C <td data-bbox="762 479 783 524">398.2 <td data-bbox="762 479 783 524">C <td data-bbox="676 622 895 927"> </td> <td data-bbox="692 1205 740 1861">(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)[5-(3-metoxi-6-metil(2-piridil)pirimidin-2-il)amina*</td> </td></td>	398.2 <td data-bbox="762 479 783 524">C <td data-bbox="676 622 895 927"> </td> <td data-bbox="692 1205 740 1861">(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)[5-(3-metoxi-6-metil(2-piridil)pirimidin-2-il)amina*</td> </td>	C <td data-bbox="676 622 895 927"> </td> <td data-bbox="692 1205 740 1861">(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)[5-(3-metoxi-6-metil(2-piridil)pirimidin-2-il)amina*</td>		(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)[5-(3-metoxi-6-metil(2-piridil)pirimidin-2-il)amina*
20	B <td data-bbox="1023 479 1043 524">311.3 <td data-bbox="1023 479 1043 524">B <td data-bbox="911 703 1171 837"> </td> <td data-bbox="932 1256 963 1861">((1R)-1-feniletil)[4-(ciclohexilamino)-6-metilpirimidin-2-il]amina*</td> </td></td>	311.3 <td data-bbox="1023 479 1043 524">B <td data-bbox="911 703 1171 837"> </td> <td data-bbox="932 1256 963 1861">((1R)-1-feniletil)[4-(ciclohexilamino)-6-metilpirimidin-2-il]amina*</td> </td>	B <td data-bbox="911 703 1171 837"> </td> <td data-bbox="932 1256 963 1861">((1R)-1-feniletil)[4-(ciclohexilamino)-6-metilpirimidin-2-il]amina*</td>		((1R)-1-feniletil)[4-(ciclohexilamino)-6-metilpirimidin-2-il]amina*
25	A <td data-bbox="1252 479 1273 524">410.2 <td data-bbox="1252 479 1273 524">A <td data-bbox="1187 591 1358 949"> </td> <td data-bbox="1203 1122 1251 1861">3-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il)benzamida*</td> </td></td>	410.2 <td data-bbox="1252 479 1273 524">A <td data-bbox="1187 591 1358 949"> </td> <td data-bbox="1203 1122 1251 1861">3-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il)benzamida*</td> </td>	A <td data-bbox="1187 591 1358 949"> </td> <td data-bbox="1203 1122 1251 1861">3-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il)benzamida*</td>		3-[2-((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidin-5-il)benzamida*

(Continúa)
(* indica ejemplo de referencia)

[0179] Mientras que este invento ha sido descrito con referencia a ejecuciones específicas aquí indicadas, debe entenderse, por aquellas personas expertas en la materia, que varios cambios pueden realizarse y que, equivalentes podrían ser sustituidos sin apartarse del enfoque del invento. Adicionalmente, se podrían realizar modificaciones para adaptarse a una situación, material, composición de materia y/o procesos específicos al objetivo y al enfoque de este invento tal como se define por las reivindicaciones.

Reivindicaciones

1. Un compuesto seleccionado de:

4-fluoro-3-(2-([2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidina-5-il)benzamida;
 4-fluoro-3-[2-([3-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]benzamida;
 4-fluoro-3-[2-([3-(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]benzamida;
 {4-fluoro-3-[2-([3-(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]fenil}-N-
 metilcarboxamida;
 {4-fluoro-3-[2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]fenil}-N-
 metilcarboxamida;
 4-fluoro-3-(2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil]metilamino)pirimidina-5-il)-2-
 hidroxibenzamida;
 3-(2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil]metilamino)pirimidina-5-il)-4-hidroxi-N-
 metilbenzamida;
 4-[2-([3-(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]piridina-2-carboxamida;
 4-[2-([3-(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]piridina-2-carboxamida;
 4-[2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]piridina-2-
 carboxamida;
 1-[2-([3-(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]pirazol-4-carboxamida;
 1-[2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]pirazol-4-
 carboxamida;
 1-(2-([3-(3-fluoro-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil]metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil]metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-
 carboxamida;
 2-[2-([3-(3-fluoro-2-piridil)ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
 2-(2-([1-(3-cloropiridina-2-il)ciclobutil]metilamino)pirimidina-5-il)tiazol-5-il)acetamida; y
 2-(2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil]metilamino)pirimidina-5-il)tiazol-5-carboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 4-fluoro-3-(2-([2-(3-fluoro(2-piridil))-2-metilpropil]amino)pirimidina-5-il)benzamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 4-fluoro-3-[2-([3-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]benzamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 4-fluoro-3-[2-([3-(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]benzamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es {4-fluoro-3-[2-([3-(3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]fenil}-N-metilcarboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es {4-fluoro-3-[2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil]metil)amino)pirimidina-5-il]fenil}-N-metilcarboxamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 4-fluoro-3-(2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil]metilamino)pirimidina-5-il)-2-hidroxibenzamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 3-(2-([trans-3-fluoro-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil]metilamino)pirimidina-5-il)-4-hidroxi-N-metilbenzamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 4-[2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidina-5-il]piridina-2-carboxamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 4-[2-(((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil)metil)amino)pirimidina-5-il]piridina-2-carboxamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 4-[2-(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil)metil)amino)pirimidina-5-il]piridina-2-carboxamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
12. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 1-[2-(((3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil)metil)amino)pirimidina-5-il]pirazol-4-carboxamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
13. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 1-[2-(((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoro(2-piridil))ciclobutil)metil)amino)pirimidina-5-il]pirazol-4-carboxamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
14. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 1-(2-((3-fluoro-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrole-3-carboxamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 1-(2-(((*trans*)-3-fluoro-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
16. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 2-[2-(((3-fluoro-2-piridil)ciclobutil)metil)amino]pirimidina-5-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
17. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 2-(2-(2-((1-(3-cloropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)tiazol-5-il)acetamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
18. Un compuesto de la reivindicación 1, donde dicho compuesto es 2-(2-((*trans*-3-fluoro-1-(3-fluoropiridina-2-il)ciclobutil)metilamino)pirimidina-5-il)tiazol-5-carboxamida;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
19. Una composición farmacéutica que comprende a un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
20. Una composición farmacéutica de la reivindicación 19, donde la composición farmacéutica es formulada para una administración oral, sublingual, subcutánea, parenteral, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intra - pulmonar, vaginal, rectal o intraocular.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 20, donde la composición farmacéutica es formulada para su administración oral.
22. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de trastornos neuromusculares, condiciones de agotamiento muscular, miopatías musculares, déficits relacionados con rehabilitaciones, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades arteriales periféricas, fragilidad, atrofas musculares y fatigas, síndromes metabólicos, síndromes de fatiga crónica y obesidad.

5 **23.** El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS - Amyotrophic Lateral Sclerosis), Atrofia Muscular Espinal (SMA - Spinal Muscular Atrophy) y miastenia gravis.

10 **24.** El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedades periféricas vasculares y enfermedades periféricas arteriales.

15 **25.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de enfermedades neuromusculares, condiciones de agotamiento muscular, miopatías musculares, déficits relacionados con rehabilitaciones, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades arteriales periféricas, fragilidades, atrofas y fatigas musculares, síndromes metabólicos, síndromes de fatigas crónicas, y obesidad.

20 **26.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 18, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS - Amyotrophic Lateral Sclerosis), Atrofia Muscular Espinal (SMA - Spinal Muscular Atrophy) y miastenia gravis.

25 **27.** El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 18, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedades vasculares periféricas y enfermedades arteriales periféricas.

30

35

40

45

50

55

60

65