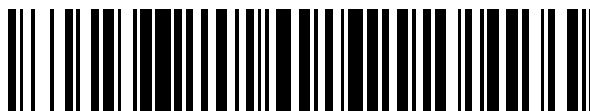


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 246**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 239/42</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2014 PCT/IB2014/000254**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14135955**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2014 E 14710633 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 2964639**

54 Título: **Pirimidincarboxamidas como bloqueantes de canal de sodio**

30 Prioridad:

**04.03.2013 US 201361772195 P**

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

**05.09.2018**

73 Titular/es:

**PURDUE PHARMA LP (100.0%)  
One Stamford Fórum, 201 Tresser Boulevard  
Stamford, CT 06901-3431, US**

72 Inventor/es:

**LOCKMAN, JEFFREY;  
NI, CHIYOU;  
PARK, JAE HYUN;  
PARK, MINNIE;  
SHAO, BIN;  
TAFESSE, LAYKEA;  
YAO, JIANGCHAO y  
YOUNGMAN, MARK, A.**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

ES 2 680 246 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Pirimidincarboxamidas como bloqueantes de canal de sodio

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10 Esta invención está en el campo de la química médica. La invención proporciona compuestos de pirimidina sustituidos novedosos y el uso de estos compuestos como bloqueantes de canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ) activados por voltaje.

Técnica antecedente

15 Los canales de sodio activados por voltaje (VGSC) se encuentran en todas las células excitables. En las células neuronales del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), los canales de sodio son los principales responsables de generar la rápida elevación del potencial de acción. De esta manera, los canales de sodio son esenciales para la iniciación y propagación de señales eléctricas en el sistema nervioso. Por lo tanto, el funcionamiento apropiado de los canales de sodio es necesario para el funcionamiento normal de la neurona. En consecuencia, se cree que una función del canal de sodio aberrante es la base de una variedad de trastornos médicos (véanse Hubner *et al.*, *Hum. Mol. Genet.* 11: 2435-2445 (2002) para una revisión general de los trastornos de canal iónico hereditarios) incluyendo epilepsia (Yogeeswari *et al.*, *Curr. Drug Target* 5: 589-602 (2004)), arritmia (Noble, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 5755-5756 (2002)), miotonía (Cannon, *Kidney Int.* 57: 772-779 (2000)) y dolor (Wood *et al.*, *J. Neurobiol.*, 61: 55-71 (2004)).

25 Los VGSC están compuestos por una subunidad  $\alpha$  que forma el núcleo del canal y es responsable de la activación dependiente de voltaje y la permeación iónica, y varias subunidades  $\beta$  auxiliares (véanse, p. ej., Chahine *et al.*, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 7: 144-158 (2008) y Kyle e Ilyin, *J. Med. Chem.* 50: 2583-2588 (2007)). Las subunidades  $\alpha$  son proteínas grandes compuestas por cuatro dominios homólogos. Cada dominio contiene seis segmentos de  $\alpha$ -hélice de extensión transmembrana. Existen actualmente nueve miembros conocidos de la familia de subunidades  $\alpha$  de canal de sodio activado por voltaje. Los nombres de esta familia incluyen SCN<sub>x</sub>, SCNA<sub>x</sub> y Na<sub>v</sub>.x.x (véase la TABLA 1 siguiente). La familia de VGSC se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias Na<sub>v</sub>1.x (todas menos SCN6A) y Na<sub>v</sub>2.x (SCN6A). La subfamilia Na<sub>v</sub>1.x puede subdividirse funcionalmente en dos grupos, aquellos que son sensibles al bloqueo por tetrodotoxina (sensibles a TTX o TTX-s) y aquellos que son resistentes al bloqueo por tetrodotoxina (resistentes a TTX o TTX-r).

35 Existen tres miembros del subgrupo de canales de sodio resistentes a TTX. El producto génico SCN5A (Na<sub>v</sub>1.5, H1) se expresa casi exclusivamente en tejido cardíaco y se ha mostrado que es la base de una variedad de arritmias cardíacas y otros trastornos de la conducción (Liu *et al.*, *Am. J. Pharmacogenomics* 3: 173-179 (2003)). En consecuencia, se ha determinado la utilidad clínica de los bloqueantes de Na<sub>v</sub>1.5 en el tratamiento de tales trastornos (Srivatsa *et al.*, *Curr. Cardiol. Rep.* 4: 401-410 (2002)). Los canales de sodio resistentes a TTX restantes, Na<sub>v</sub>1.8 (SCN10A, PN3, SNS) y Na<sub>v</sub>1.9 (SCN11A, NaN, SNS2) se expresan en el sistema nervioso periférico y muestran una expresión preferencial en las neuronas nociceptivas primarias. Las variantes genéticas humanas de estos canales no se han asociado con ningún trastorno clínico hereditario. Sin embargo, se ha encontrado la expresión aberrante de Na<sub>v</sub>1.8 en el SNC de pacientes humanos con esclerosis múltiple (EM) y también en un modelo de EM en roedor (Black *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 11598-115602 (2000)). La evidencia de la implicación en la nocicepción es tanto asociativa (expresión preferencial en neuronas nociceptivas) como directa (desactivación genética). Los ratones deficientes de Na<sub>v</sub>1.8 exhibían un comportamiento nociceptivo típico en respuesta a una estimulación nociva aguda, pero tenían déficits significativos en el dolor e hiperalgesia referidos (Laird *et al.*, *J. Neurosci.* 22: 8352-8356 (2002)).

TABLA 1  
Familia génica de canales de sodio activados por voltaje

Tipo	Símbolo génico	Distribución en tejido	Cl <sub>50</sub> de TTX (nM)	Asociación patológica	Indicaciones
Na <sub>v</sub> 1.1	SCN1A	SNC/SNP	10	Epilepsia	Dolor, convulsiones, neurodegeneración
Na <sub>v</sub> 1.2	SCN2A	SNC	10	Epilepsia	Epilepsia, neurodegeneración
Na <sub>v</sub> 1.3	SCN3A	SNC	15	-	Dolor
Na <sub>v</sub> 1.4	SCN4A	Músculo esquelético	25	Miotonía	Miotonía
Na <sub>v</sub> 1.5	SCN5A	Músculo cardiaco	2.000	Arritmia	Arritmia
Na <sub>v</sub> 1.6	SCN8A	SNC/SNP	6	-	Dolor, trastornos del movimiento
Na <sub>v</sub> 1.7	SCN9A	SNP	25	Eritermalgia	Dolor
Na <sub>v</sub> 1.8	SCN10A	SNP	50.000	-	Dolor
Na <sub>v</sub> 1.9	SCN11A	SNP	1.000	-	Dolor

5 El VGSC Na<sub>v</sub>1.7 (PN1, SCN9A) es sensible al bloqueo por tetrodotoxina y se expresa preferencialmente en neuronas simpáticas periféricas y sensoriales. El gen SCN9A se ha clonado de una serie de especies, que incluyen ser humano, rata y conejo, y muestra ~90 % de identidad aminoacídica entre los genes humano y de rata (Toledo-Aral *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 1527-1532 (1997)).

10 Cada vez más evidencia sugiere que el Na<sub>v</sub>1.7 desempeña un papel clave en diversos estados de dolor, incluyendo dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La delección del gen SCN9A en neuronas nociceptivas de ratones conducía a un aumento de los umbrales de dolor mecánico y térmico y a la reducción o anulación de las respuestas de dolor inflamatorio (Nassar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 12706-12711 (2004)).

15 Se ha reseñado que los agentes bloqueantes de canal de sodio son efectivos en el tratamiento de diversos estados patológicos, y se les ha encontrado un uso particular como anestésicos locales, p. ej., lidocaína y bupivacaína, y en el tratamiento de arritmias cardíacas, p. ej., propafenona y amiodarona, y epilepsia, p. ej., lamotrigina, fenitoína y carbamazepina (véanse Clare *et al.*, *Drug Discovery Today* 5: 506-510 (2000); Lai *et al.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 44: 371-397 (2004); Anger *et al.*, *J. Med. Chem.* 44: 115-137 (2001) y Catterall, *Trends Pharmacol. Sci.* 8: 57-65 (1987)). Se cree que cada uno de estos agentes actúa interfiriendo en el flujo de entrada rápido de iones de sodio.

25 Se ha mostrado que otros bloqueantes del canal de sodio tales como BW619C89 y lifarizina son neuroprotectores en modelos animales de isquemia global y focal (Graham *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269: 854-859 (1994); Brown *et al.*, *British J. Pharmacol.* 115: 1425-1432 (1995)).

30 Se ha reseñado también que los agentes bloqueantes de canal de sodio pueden ser útiles en el tratamiento del dolor, incluyendo agudo, crónico, inflamatorio, neuropático y otros tipos de dolor tales como dolor rectal, ocular y submandibular asociados típicamente a un trastorno de dolor extremo paroxístico; véanse, por ejemplo, Kyle e Ilyin., *J. Med. Chem.* 50: 2583-2588 (2007); Wood *et al.*, *J. Neurobiol.* 61: 55-71 (2004); Baker *et al.*, *TRENDS in Pharmacological Sciences* 22: 27-31 (2001) y Lai *et al.*, *Current Opinion in Neurobiology* 13: 291-297 (2003); el tratamiento de trastornos neurológicos tales como epilepsia, convulsiones, epilepsia con convulsiones febriles, epilepsia infantil neonatal familiar benigna con convulsiones, trastornos de dolor hereditarios, p. ej., eritemalgia primaria y trastorno de dolor extremo paroxístico, migraña hemipléjica familiar y trastornos del movimiento; y el tratamiento de otros trastornos psiquiátricos tales como autismo, atrofia cerebelar, ataxia y retardo mental; véanse, por ejemplo, Chahine *et al.*, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 7:144-158 (2008) y Meisler y Kearney, *J. Clin. Invest.* 115: 2010-2017 (2005). Además de los usos clínicos anteriormente mencionados, se usan carbamazepina, lidocaína y fenitoína para tratar el dolor neuropático, tal como por neuralgia del trigémino, neuropatía diabética y otras formas de daño nervioso (Taylor y Meldrum, *Trends Pharmacol. Sci.* 16: 309-316 (1995)). Además, basándose en una serie de similitudes entre el dolor crónico y los acúfenos (Moller, *Am. J. Otol.* 18: 577-585 (1997); Tonndorf, *Hear. Res.* 28: 271-275 (1987)), se ha propuesto que los acúfenos deberían considerarse como una forma de sensación de dolor crónica (Simpson, *et al.*, *Tip.* 20: 12-18 (1999)). Es más, se ha mostrado que la lidocaína y carbamazepina son eficaces para tratar los acúfenos (Majumdar, B. *et al.*, *Clin. Otolaryngol.* 8: 175-180 (1983); Donaldson, *Laryngol. Otol.* 95: 947-951 (1981)). Se divulgan derivados de piridina útiles para el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio en el documento WO 2012/035421 A2. Se divulgan piridinas, pirimidinas, pirazinas y tetrazinas sustituidas con arilo, p. ej., para el tratamiento del dolor, en el documento WO 01/68612 A2. Ilyin *et al.* en el *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol.

318, No. 3, páginas 1083-1093, profundizan en la farmacología de la 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]pirimidin-4-carboxamida.

5 Muchos pacientes con trastornos de dolor agudo o crónico responden mal a las terapias actuales contra el dolor, y es común el desarrollo de resistencia o insensibilidad a los opiáceos. Además, muchos de los tratamientos actualmente disponibles tienen efectos secundarios no deseados.

10 En vista de la eficacia limitada y/o los efectos secundarios inaceptables de los agentes actualmente disponibles, existe una necesidad apremiante de analgésicos más efectivos y seguros que funcionen bloqueando los canales de sodio.

#### BREVE RESUMEN

15 Los Compuestos de la Invención son los compuestos divulgados en las reivindicaciones adjuntas. En un aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos de pirimidina sustituidos representados por las fórmulas **I-VIII**, **I(A)**, **II(A)**, **III(A)** y **V(A)** siguientes, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, a los que se hace referencia colectivamente en el presente documento como "Compuestos de la Divulgación".

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona el uso de los Compuestos de la Divulgación como bloqueantes de uno o más canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ).

25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar un trastorno sensible al bloqueo de uno o más canales de sodio en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un Compuesto de la Divulgación.

30 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar el dolor (p. ej., dolor agudo, dolor crónico que incluye, a título ilustrativo, dolor neuropático, dolor posoperatorio y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), que comprende administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Divulgación a un mamífero que necesite tal tratamiento. Específicamente, la presente divulgación proporciona un procedimiento para un tratamiento preventivo o paliativo del dolor mediante la administración de una cantidad efectiva de un Compuesto de la Divulgación a un mamífero que necesite tal tratamiento.

35 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica grave en la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, distonía, temblor, retardo mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (p. ej., enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local, que comprende administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Divulgación a un mamífero que necesite tal tratamiento.

40 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para tratar un trastorno sensible al bloqueo de los canales iónicos de sodio, donde la composición farmacéutica comprende una cantidad efectiva de un Compuesto de la Divulgación en una mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

50 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un procedimiento de modulación de los canales de sodio en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un Compuesto de la Divulgación.

55 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona Compuestos de la Divulgación para uso en el tratamiento del dolor en un mamífero, p. ej., dolor agudo, dolor crónico que incluye, pero sin limitación, dolor neuropático, dolor posoperatorio y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico.

60 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona Compuestos de la Divulgación para uso en el tratamiento de apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica grave en la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, distonía, temblor, retardo mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (p. ej., enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, acúfenos, miotonía, un trastorno de movimiento

o arritmia cardiaca, o para proporcionar anestesia local, en un mamífero.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un Compuesto de la Divulgación radiomarcado y el uso de tales compuestos como radioligandos en cualquier ensayo de unión competitiva y metodología de cribado apropiadamente seleccionados. Por tanto, la presente divulgación proporciona además un procedimiento para cribar un compuesto candidato por su capacidad para unirse a un canal de sodio o subunidad de canal de sodio usando un Compuesto de la Divulgación radiomarcado. En ciertas realizaciones, el compuesto está radiomarcado con  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ . Este ensayo de unión competitiva puede realizarse usando cualquier metodología apropiadamente seleccionada. En una realización, el procedimiento de cribado comprende: i) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en una preparación *in vitro* que comprende un canal de sodio soluble o asociado a membrana, una subunidad o un fragmento en condiciones que permitan que el compuesto radiomarcado se una al canal, subunidad o fragmento, respectivamente, formando un conjugado; ii) titular el conjugado con un compuesto candidato y iii) determinar la capacidad del compuesto candidato de desplazar al compuesto radiomarcado de dicho canal, subunidad o fragmento.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un Compuesto de la Divulgación para uso en la fabricación de un medicamento para tratar el dolor en un mamífero. En una realización, la presente divulgación proporciona el uso de un Compuesto de la Divulgación en la fabricación de un medicamento para el tratamiento paliativo o preventivo del dolor, tal como dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un Compuesto de la Divulgación para usar en la fabricación de un medicamento para tratar apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica grave en la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, distonía, temblor, retardo mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (p. ej., enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardiaca, o proporcionar anestesia local, en un mamífero.

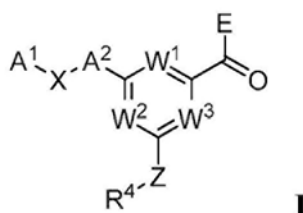
Se expondrán realizaciones y ventajas adicionales de la divulgación, en parte, en la descripción siguiente, y surgirán de la descripción o pueden aprenderse por la práctica de la divulgación. Las realizaciones y ventajas de la divulgación se realizarán y lograrán mediante los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

Ha de entenderse que tanto el resumen anterior como la descripción detallada siguiente son solo ejemplares y explicativos.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

Un aspecto de la presente divulgación está basado en el uso de los Compuestos de la Divulgación como bloqueantes de canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ). En vista de esta propiedad, los Compuestos de la Divulgación son útiles para tratar trastornos sensibles al bloqueo de los canales iónicos de sodio.

En una realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos representados por la Fórmula I:



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

$W^1$  y  $W^2$  son N y  $W^3$  es  $\text{CR}^3$ ; o  
 $W^1$  y  $W^3$  son N y  $W^2$  es  $\text{CR}^3$ ; o  
 $W^2$  y  $W^3$  son N y  $W^1$  es  $\text{CR}^3$ ;

A<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 5 a) arilo opcionalmente sustituido;  
 b) heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 c) cicloalquilo opcionalmente sustituido;  
 d) heterociclo opcionalmente sustituido; y  
 e) aralquilo;

X se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 10 a) -O-;  
 b) -S-;  
 c) -SO-;  
 d) -SO<sub>2</sub>-;  
 15 e) -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>-;  
 f) -NR<sup>8</sup>-;  
 g) -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>-;  
 h) -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-; y  
 i) C=O

20 cada R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 25 a) hidrógeno;  
 b) halógeno; y  
 c) alquilo; o

cada R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

30 m es 0, 1, 2 o 3;

R<sup>8</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo;

R<sup>9</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo;

35 A<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 40 a) arilo opcionalmente sustituido;  
 b) heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 c) heterociclo opcionalmente sustituido; y  
 d) cicloalquilo opcionalmente sustituido; o

A<sup>2</sup> está ausente;

45 E se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 50 a) hidroxil;  
 b) alcoxi; y  
 c) -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 55 a) hidrógeno;  
 b) alquilo;  
 c) aralquilo;  
 d) (heterociclo)alquilo;  
 e) (heteroaril)alquilo;  
 f) (amino)alquilo;  
 g) (alquilamino)alquilo;  
 60 h) (dialquilamino)alquilo;  
 i) (carboxamido)alquilo;  
 j) (ciano)alquilo;

- k) alcoxialquilo;
- l) hidroxialquilo; y
- m) heteroalquilo;

5  $R^2$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo; o

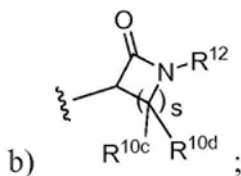
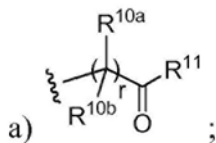
$R^1$  y  $R^2$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

10  $R^3$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

- a) hidrógeno;
- b) halógeno;
- c) nitro;
- 15 d) ciano;
- e) hidroxil;
- f) amino;
- g) alquilamino;
- h) dialquilamino;
- 20 i) halogenoalquilo;
- j) hidroxialquilo;
- k) alcoxi;
- l) halogenoalcoxi; y
- m) alcoxialquilo;

25 Z se selecciona de entre el grupo consistente en  $-NR^5-$  y  $-O-$ ;

$R^4$  se selecciona de entre el grupo consistente en:



- 30
- c) hidroxialquilo;
  - d) hidroxil(cicloalquil)alquilo; y
  - e) (heterociclo)alquilo;

35 cada  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{10c}$  y  $R^{10d}$  se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en:

- a) hidrógeno;
- b) hidroxil;
- c) alquilo opcionalmente sustituido;
- 40 d) aralquilo;
- e) (heterociclo)alquilo;
- f) (heteroaril)alquilo;
- g) (amino)alquilo;
- h) (alquilamino)alquilo;
- 45 i) (dialquilamino)alquilo;
- j) (carboxamido)alquilo;
- k) (ciano)alquilo;
- l) alcoxialquilo;
- m) hidroxialquilo;
- 50 n) heteroalquilo;

- o) cicloalquilo opcionalmente sustituido;
- p) arilo opcionalmente sustituido;
- q) heterociclo opcionalmente sustituido; y
- r) heteroarilo opcionalmente sustituido; o

5  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

r es 1, 2 o 3;

10 s es 1, 2 o 3;

$R^{11}$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 15 a) hidroxil;
- b) alcoxi; y
- c)  $-NR^{1a}R^{2a}$ ;

$R^{1a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 20 a) hidrógeno;
- b) alquilo;
- c) aralquilo;
- d) (heterociclo)alquilo;
- 25 e) (heteroaril)alquilo;
- f) (amino)alquilo;
- g) (alquilamino)alquilo;
- h) (dialquilamino)alquilo;
- i) (carboxamido)alquilo;
- 30 j) (ciano)alquilo;
- k) alcoxialquilo;
- l) hidroxialquilo; y
- m) heteroalquilo;

35  $R^{2a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo; o

$R^{1a}$  y  $R^{2a}$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

40  $R^{12}$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

- a) hidrógeno;
- b) alquilo opcionalmente sustituido;
- c) (amino)alquilo;
- 45 d) (alquilamino)alquilo;
- e) (dialquilamino)alquilo;
- f) (carboxamido)alquilo;
- g) (ciano)alquilo;
- h) alcoxialquilo;
- 50 i) hidroxialquilo; y
- j) heteroalquilo;

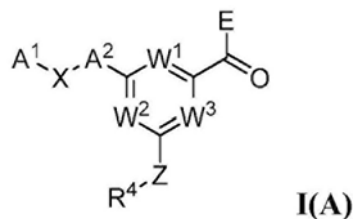
$R^5$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 55 a) hidrógeno
- b) alquilo;
- c) hidroxialquilo; y
- d) alquilsulfonilo; o

60  $R^4$  y  $R^5$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros.



En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos representados por la Fórmula **I(A)**:



5 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde:

- 10  $W^1$  y  $W^2$  son N y  $W^3$  es  $CR^3$ ; o  
 $W^1$  y  $W^3$  son N y  $W^2$  es  $CR^3$ ; o  
 $W^2$  y  $W^3$  son N y  $W^1$  es  $CR^3$ ;

$A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 15 a) arilo opcionalmente sustituido;  
 b) heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 c) cicloalquilo opcionalmente sustituido;  
 d) heterociclo opcionalmente sustituido; y  
 e) aralquilo;

20

X se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 25 a) -O-;  
 b) -S-;  
 c) -SO-;  
 d) -SO<sub>2</sub>-;  
 e)  $-(CR^{7a}R^{7b})_m$ ;  
 f) -NR<sup>8</sup>-;  
 g) -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>-;  
 30 h) -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>-; y  
 i) C=O;

cada  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$ , que pueden ser idénticos o diferentes, se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 35 a) hidrógeno;  
 b) halógeno;  
 c) hidroxilo; y  
 d) alquilo; o

40 cada  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

m es 0, 1, 2 o 3;

45  $R^8$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo;

$R^9$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo;

$A^2$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

50

- a) arilo opcionalmente sustituido;  
 b) heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 c) heterociclo opcionalmente sustituido; y  
 d) cicloalquilo opcionalmente sustituido; o

A<sup>2</sup> está ausente;

E se selecciona de entre el grupo consistente en:

5

- a) hidroxil;
- b) alcoxil; y
- c) -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

10 R<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en:

- a) hidrógeno;
- b) alquilo;
- c) aralquilo;
- 15 d) (heterociclo)alquilo;
- e) (heteroaril)alquilo;
- f) (amino)alquilo;
- g) (alquilamino)alquilo;
- h) (dialquilamino)alquilo;
- 20 i) (carboxamido)alquilo;
- j) (ciano)alquilo;
- k) alcoxialquilo;
- l) hidroxialquilo; y
- m) heteroalquilo;

25

R<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

30

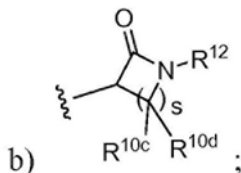
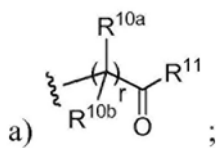
R<sup>3</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en:

- a) hidrógeno;
- b) halógeno;
- 35 c) nitro;
- d) ciano;
- e) hidroxil;
- f) amino;
- g) alquilamino;
- 40 h) dialquilamino;
- i) halogenoalquilo;
- j) hidroxialquilo;
- k) alcoxil;
- l) halogenoalcoxil; y
- 45 m) alcoxialquilo;

Z se selecciona de entre el grupo consistente en -NR<sup>5</sup>- y -O-;

R<sup>4</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en:

50



- c) hidroxialquilo;  
 d) hidrox(cicloalquil)alquilo;  
 e) (heterociclo)alquilo; y  
 f) (heteroaril)alquilo;

5

cada  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{10c}$  y  $R^{10d}$  se selecciona independientemente de entre el grupo consistente en:

- 10 a) hidrógeno;  
 b) hidrox;  
 c) alquilo opcionalmente sustituido;  
 d) aralquilo;  
 e) (heterociclo)alquilo;  
 f) (heteroaril)alquilo;  
 15 g) (amino)alquilo;  
 h) (alquilamino)alquilo;  
 i) (dialquilamino)alquilo;  
 j) (carboxamido)alquilo;  
 20 k) (ciano)alquilo;  
 l) alcoxialquilo;  
 m) hidroxialquilo;  
 n) heteroalquilo;  
 o) cicloalquilo opcionalmente sustituido;  
 p) arilo opcionalmente sustituido;  
 25 q) heterociclo opcionalmente sustituido; y  
 r) heteroarilo opcionalmente sustituido; o

$R^{10a}$  y  $R^{10b}$  tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros o un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

30

r es 1, 2 o 3;

s es 1, 2 o 3;

35  $R^{11}$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

- a) hidrox;  
 b) alcoxi; y  
 40 c)  $-NR^{1a}R^{2a}$ ;

40

$R^{1a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

- a) hidrógeno;  
 b) alquilo;  
 45 c) aralquilo;  
 d) (heterociclo)alquilo;  
 e) (heteroaril)alquilo;  
 f) (amino)alquilo;  
 g) (alquilamino)alquilo;  
 50 h) (dialquilamino)alquilo;

- 5 i) (carboxamido)alquilo;  
j) (ciano)alquilo;  
k) alcoxialquilo;  
l) hidroxialquilo; y  
m) heteroalquilo;

$R^{2a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo; o

- 10  $R^{1a}$  y  $R^{2a}$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

$R^{12}$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

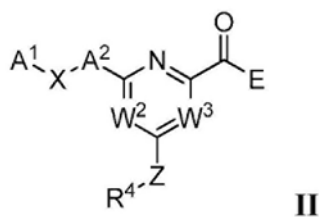
- 15 a) hidrógeno;  
b) alquilo opcionalmente sustituido;  
c) (amino)alquilo;  
d) (alquilamino)alquilo;  
e) (dialquilamino)alquilo;  
20 f) (carboxamido)alquilo;  
g) (ciano)alquilo;  
h) alcoxialquilo;  
i) hidroxialquilo; y  
j) heteroalquilo;

- 25  $R^5$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

- a) hidrógeno  
b) alquilo;  
30 c) hidroxialquilo; y  
d) alquilsulfonilo; o

$R^4$  y  $R^5$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros,

- 35 a condición de que dichos compuestos de la Fórmula I(A) no incluyan ninguno de los compuestos n.º 1 a 103 (como se presentan en la Tabla 2 siguiente). En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II:



- 40 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

$W^2$  es N y  $W^3$  es CH; o

- 45  $W^2$  es CH y  $W^3$  es N;

$A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y aralquilo;

- 50 X se selecciona de entre el grupo consistente en -O-, -N(H)- y -(C=O)-; o X está ausente;

$A^2$  se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; o  $A^2$  está ausente;

con las condiciones de que:

a) cuando X está ausente, A<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; y

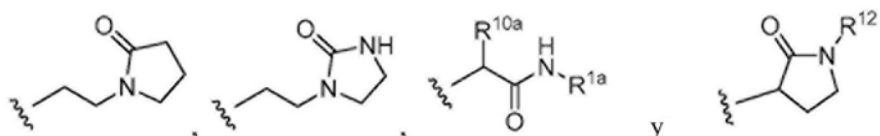
b) cuando A<sup>2</sup> está ausente, X se selecciona de entre el grupo consistente en -O-, -N(H)- y -(C=O)-;

E se selecciona de entre el grupo consistente en -N(H)R<sup>1</sup> y -OH;

R<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y (heterociclo)alquilo;

Z se selecciona de entre el grupo consistente en -NR<sup>5</sup>- y -O-;

R<sup>4</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en:



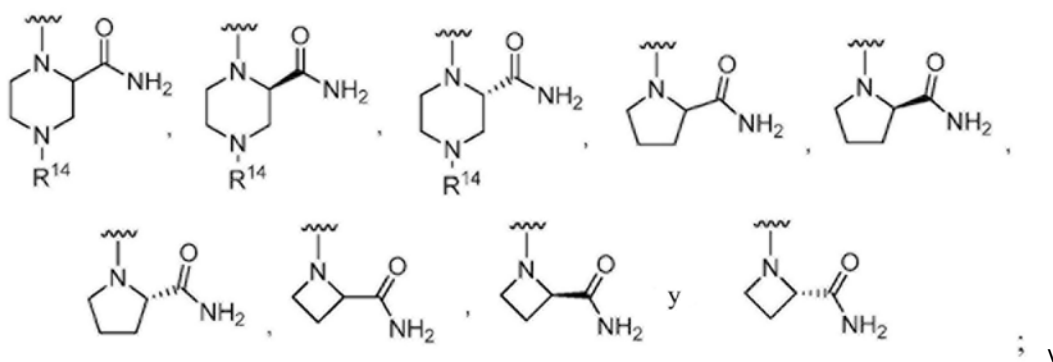
R<sup>1a</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y (heterociclo)alquilo;

R<sup>10a</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo e hidroxialquilo;

R<sup>12</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alqueno y hidroxialquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno; o

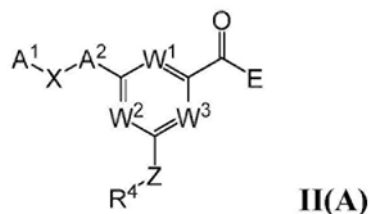
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de entre el grupo consistente en:



R<sup>14</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En una realización, los compuestos de la Fórmula II no incluyen ninguno de los compuestos n.º 1 a 103 presentados en la Tabla 2 siguiente. Preferentemente, los compuestos de la Fórmula II no son ninguno de los compuestos n.º 1, 3, 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 27, 35, 37, 38, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 96, 97, 98, 99, 100 o 101 presentados en la Tabla 2 siguiente.

Además, la presente divulgación proporciona compuestos de la Fórmula II(A):



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; donde:

- 5  $W^1$  y  $W^2$  son N y  $W^3$  es CH; o  
 $W^1$  y  $W^3$  son N y  $W^2$  es CH; o  
 $W^2$  y  $W^3$  son N y  $W^1$  es CH;

10  $A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, aralquilo y (heteroaril)alquilo opcionalmente sustituido;

X se selecciona de entre el grupo consistente en -O-, -N(H)-, -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)- y (C=O)-; o X está ausente;

15  $A^2$  se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; o  $A^2$  está ausente;

con las condiciones de que:

20 a) cuando X está ausente,  $A^2$  se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; y

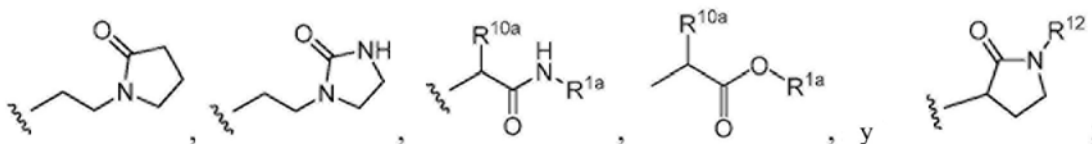
b) cuando  $A^2$  está ausente, X se selecciona de entre el grupo consistente en -O-, -N(H)- y -(C=O)-;

25 E se selecciona de entre el grupo consistente en -N(H)R<sup>1</sup> y -OH;

R<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y (heterociclo)alquilo;

Z se selecciona de entre el grupo consistente en -NR<sup>5</sup>- y -O-;

30 R<sup>4</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en (heteroaril)alquilo opcionalmente sustituido y aralquilo opcionalmente sustituido,



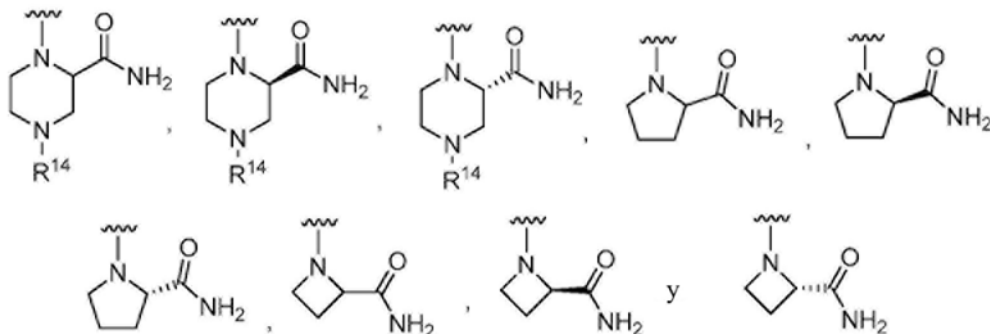
35 R<sup>1a</sup>, cada uno independientemente, se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y (heterociclo)alquilo;

R<sup>10a</sup>, cada uno independientemente, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo e hidroxialquilo;

40 R<sup>12</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alqueno y hidroxialquilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno; o

45 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de entre el grupo consistente en:



y

R<sup>14</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

5 a condición de que dichos compuestos de la Fórmula II(A) no incluyan ninguno de los compuestos n.º 1 a 103 (presentados en la Tabla 2 siguiente).

10 En una realización, los compuestos de la Fórmula II(A) no incluyen ninguno de los compuestos n.º 1, 3, 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 21, 22, 27, 28, 35, 37, 38, 40, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102 o 103 presentados en la Tabla 2 siguiente.

Una realización de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I, I(A), II y II(A) estipula que X es -O-.

15 En otra realización de cualquiera de las Fórmulas I, I(A), II y II(A), X está ausente (es decir, X es -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>- en la Fórmula I o I(A), y m es 0).

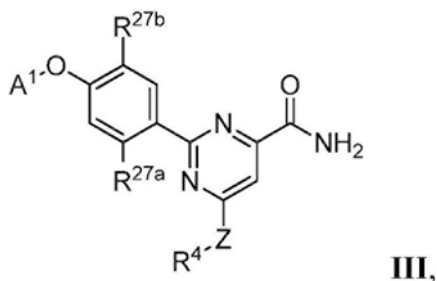
20 En otra realización de una fórmula cualquiera de las Fórmulas I, I(A), II y II(A), X es -CH<sub>2</sub>- (es decir, X es -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>- en la Fórmula I o I(A), donde m es 1 y tanto R<sup>7a</sup> como R<sup>7b</sup> son hidrógeno).

25 En otra realización de la Fórmula I(A) o II(A), X es -CH(OH)- (es decir, X es -(CR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>)<sub>m</sub>- en la Fórmula I o I(A), donde m es 1, uno de R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> es hidrógeno y el otro es hidroxilo).

En ciertas realizaciones de la Fórmula I(A) o II(A), W<sup>2</sup> y W<sup>3</sup> son N y W<sup>1</sup> es CH.

30 En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II o II(A) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde W<sup>2</sup> es N; W<sup>3</sup> es CH y A<sup>1</sup>, X, A<sup>2</sup>, E, Z y R<sup>4</sup> son como se definen con relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, E es NH<sub>2</sub>. En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

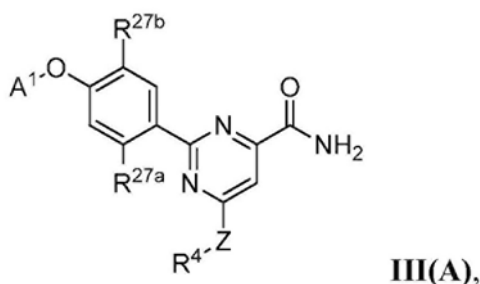
En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula III:



35 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sup>27a</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, alcoxilalquilo, carboxamido, (heterociclo)alquilo, (cicloalquilamino)alquilo y (heteroaril)alquilo; R<sup>27b</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, (heterociclo)alquilo y halógeno; y A<sup>1</sup>, Z y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula II. En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula III, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $R^{27a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en (heterociclo)alquilo, (cicloalquilamino)alquilo y (heteroaril)alquilo;  $R^{27b}$  es hidrógeno; y  $A^1$ , Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II. En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

Los Compuestos de la Divulgación incluyen también compuestos de la Fórmula III(A):



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos,

donde  $R^{27a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, alcoxilalquilo, carboxamido, (heterociclo)alquilo, (cicloalquilamino)alquilo, (heteroaril)alquilo, (dialquilamino)alquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

$R^{27b}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, (heterociclo)alquilo, amino y halógeno; y  $A^1$ , Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A).

En ciertas realizaciones, dichos compuestos de Fórmula III(A) no incluyen ninguno de los compuestos n.º 1 a 103 (presentados en la Tabla 2 siguiente).

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula III o III(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $R^{27a}$  es hidrógeno;  $R^{27b}$  es (heterociclo)alquilo; y  $A^1$ , Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En una realización separada, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula III o III(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $R^{27a}$  es (heterociclo)alquilo;  $R^{27b}$  es hidrógeno; y  $A^1$ , Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-. En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula III o III(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $R^{27a}$  y  $R^{27b}$  son hidrógeno,  $A^1$  es arilo opcionalmente sustituido, y Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula III o III(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $R^{27a}$  y  $R^{27b}$  son hidrógeno,  $A^1$  es heteroarilo opcionalmente sustituido y Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula III o III(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $R^{27a}$  y  $R^{27b}$  son hidrógeno,  $A^1$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido y Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

Una realización proporciona compuestos que tienen la Fórmula III(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $R^{27a}$  es (dialquilamino)alquilo,  $R^{27b}$  es hidrógeno,  $A^1$  es arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo), y Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

Otra realización proporciona compuestos que tienen la Fórmula III(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente



aceptables de los mismos, donde  $R^{27a}$  es heteroarilo opcionalmente sustituido,  $R^{27b}$  es hidrógeno,  $A^1$  es arilo opcionalmente sustituido (p. ej. fenilo), y  $Z$  y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En ciertos casos,  $R^{27a}$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno y alquilo  $C_1-C_4$ . En una realización,  $Z$  es  $-N(H)-$ . En una realización adicional,  $Z$  es  $-O-$ .

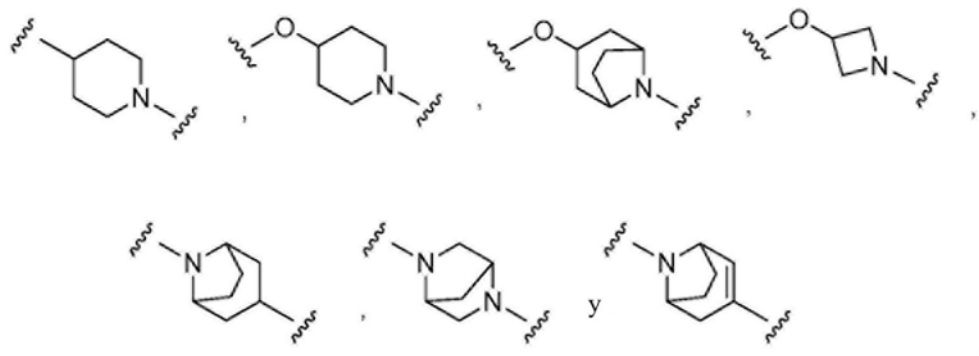
Otra realización proporciona compuestos que tienen la Fórmula III(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $R^{27a}$  es hidrógeno,  $R^{27b}$  es amino,  $A^1$  es arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo) y  $Z$  y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización,  $Z$  es  $-N(H)-$ . En otra realización,  $Z$  es  $-O-$ .

Además, la divulgación proporciona compuestos que tienen la Fórmula III(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $R^{27a}$  y  $R^{27b}$  son hidrógeno,  $A^1$  es heterociclo opcionalmente sustituido y  $Z$  y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización,  $Z$  es  $-N(H)-$ . En una realización adicional,  $Z$  es  $-O-$ .

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II o II(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $A^2$  es heterociclo opcionalmente sustituido;  $X$  es  $-O-$ ; y  $A^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $E$ ,  $Z$  y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional,  $W^2$  es  $N$  y  $W^3$  es  $CH$ . En una realización adicional,  $E$  es  $NH_2$ . En una realización adicional,  $Z$  es  $N(H)-$ . En una realización adicional,  $Z$  es  $-O-$ .

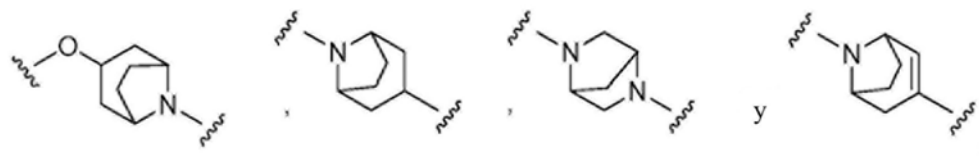
En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II o II(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $A^2$  es un heterociclo opcionalmente sustituido;  $X$  está ausente; y  $A^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $E$ ,  $Z$  y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional,  $W^2$  es  $N$  y  $W^3$  es  $CH$ . En una realización adicional,  $E$  es  $NH_2$ . En una realización adicional,  $Z$  es  $-N(H)-$ . En una realización adicional,  $Z$  es  $-O-$ .

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II o II(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $E$  es  $NH_2$ ;  $-X-A^2-$  se selecciona de entre el grupo consistente en:



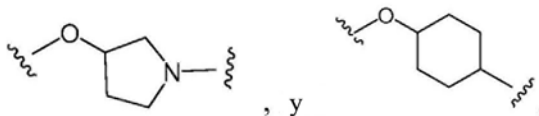
y  $A^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $Z$  y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional,  $W^2$  es  $N$  y  $W^3$  es  $CH$ . En una realización adicional,  $Z$  es  $-N(H)-$ . En una realización adicional,  $Z$  es  $-O-$ .

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II o II(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $E$  es  $NH_2$ ;  $-X-A_2-$  se selecciona de entre el grupo consistente en:



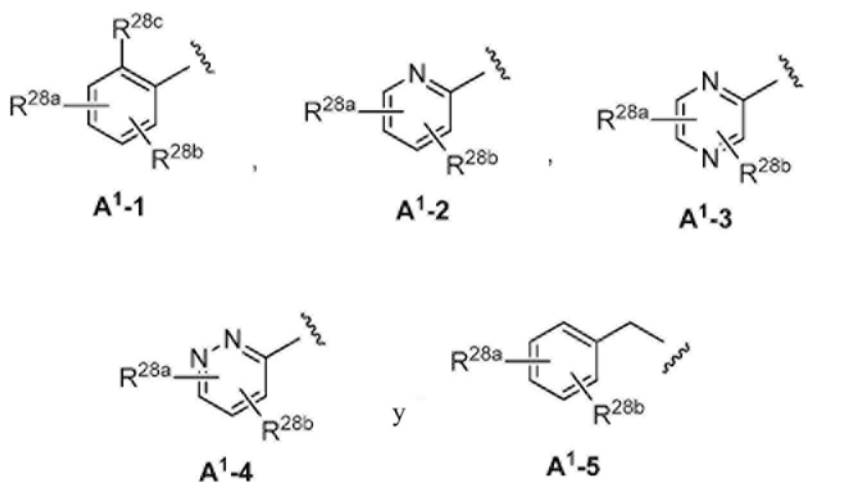
y  $A^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $Z$  y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional,  $W^2$  es N y  $W^3$  es CH. En una realización adicional,  $Z$  es -N(H)-. En una realización adicional,  $Z$  es -O-.

5 Además, la presente divulgación proporciona compuestos que tienen la Fórmula II o II(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde E es  $NH_2$ ;  $-X-A^2-$  se selecciona de entre el grupo consistente en:



10 y  $A^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $Z$  y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A).

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II o II(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en:



15 donde:

20  $R^{28a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo  $C_{1-4}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , (halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ )alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ ;

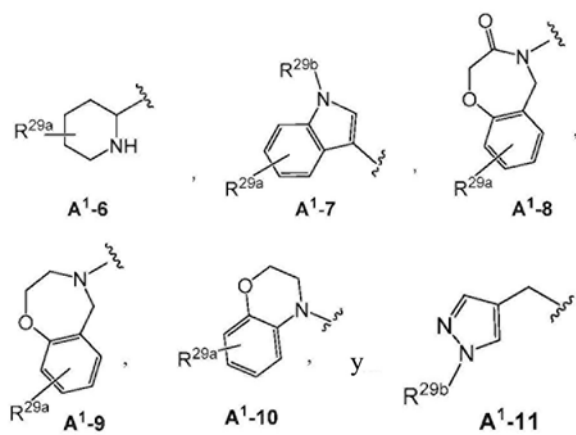
$R^{28b}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo  $C_{1-4}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , (halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ )alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ ; o

25  $R^{28a}$  y  $R^{28b}$  tomados junto con los dos átomos de carbono adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros;

30  $R^{28c}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, heteroarilo, y (heterociclo)alquilo; y X,  $A^2$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $Z$  y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A).

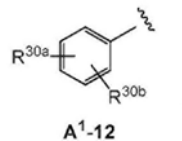
En una realización adicional,  $W^2$  es N y  $W^3$  es CH. En una realización adicional,  $Z$  es -N(H)-. En una realización adicional,  $Z$  es -O-.

35 Otra realización de la divulgación proporciona compuestos que tienen la Fórmula II o II(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en

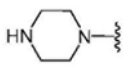
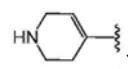


donde

- 5  $R^{29a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno (p. ej., F, Cl o Br), ciano, halogenoalquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{1-6}$  y (cicloalquil  $C_{1-6}$ )alquilo;
- $R^{29b}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; y
- 10 X,  $A^2$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.



En una realización separada de la Fórmula II o II(A),  $A^1$  es  $A^1-12$  donde  $R^{30a}$  y  $R^{30b}$ , cada uno independientemente, se seleccionan de entre el grupo consistente en H, (dialquilamino)alquilo, heterociclo

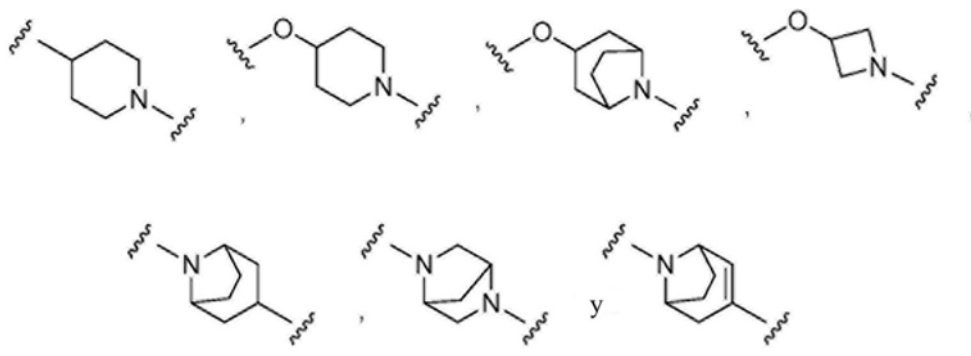
- 15 opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros (p. ej.,  y ) , halógeno, halogenoalquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ . En ciertos casos, dicho heterociclo de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres alquilos  $C_{1-4}$  iguales o diferentes (p. ej., metilo, etilo y propilo).

- 20 En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula III o III (A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en  $A^1-1$ ,  $A^1-2$ ,  $A^1-3$ ,  $A^1-4$  y  $A^1-5$  (como estos grupos se definieron anteriormente), y X,  $A^2$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización,  $A^1$  es  $A^1-1$ . En otra realización,  $A^1$  es  $A^1-2$ . En una realización adicional,  $W^2$  es N y  $W^3$  es CH. En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

- 25 En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula III o III(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en  $A^1-6$ ,  $A^1-7$ ,  $A^1-8$ ,  $A^1-9$ ,  $A^1-10$ ,  $A^1-11$  y  $A^1-12$  (como estos grupos se definieron anteriormente), y X,  $A^2$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ , Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización, Z es -N(H)-. En otra realización, Z es -O-.

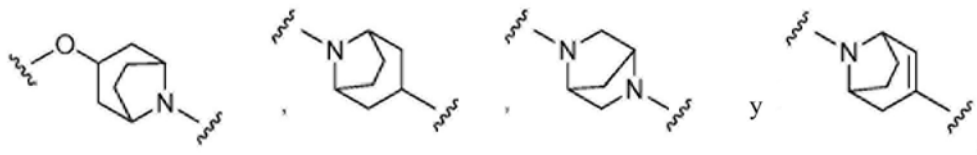
- 30 En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II o II(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en  $A^1-1$ ,  $A^1-2$ ,  $A^1-3$ ,  $A^1-4$  y  $A^1-5$  (como estos grupos se definieron anteriormente); E es  $NH_2$ ; -X- $A_2$ - se selecciona de entre el grupo consistente en:

- 35



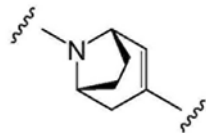
5  $W^2$  es N;  $W^3$  es CH; y Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A).  
En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

10 En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II o II(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en  $A^1-1$ ,  $A^1-2$ ,  $A^1-3$ ,  $A^1-4$  y  $A^1-5$  (como estos grupos se definieron anteriormente); E es  $NH_2$ ;  $-X-A^2-$  se selecciona de entre el grupo consistente en:



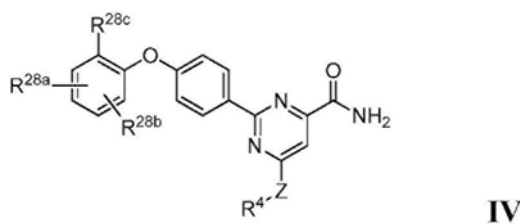
15  $W^2$  es N;  $W^3$  es CH y Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En otra realización,  $W^2$  es N y  $W^3$  es CH. En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En una realización separada, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula II o II(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde  $A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en  $A^1-1$ ,  $A^1-2$ ,  $A^1-3$ ,  $A^1-4$  y  $A^1-5$  (como estos grupos se definen anteriormente); E es  $NH_2$ ;  $-X-A^2-$  es



20 ,  $W^2$  es N;  $W^3$  es CH y Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A).

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula IV:



25 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

$R^{28a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo  $C_{1-4}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , (halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ )alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ ;

30  $R^{28b}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo  $C_{1-4}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , (halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ )alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ ; o

R<sup>28a</sup> y R<sup>28b</sup> tomados junto con dos átomos de carbono adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros;

R<sup>28c</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, heteroarilo y (heterociclo)alquilo; y

Z y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, R<sup>28c</sup> es (heterociclo)alquilo. En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula IV, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

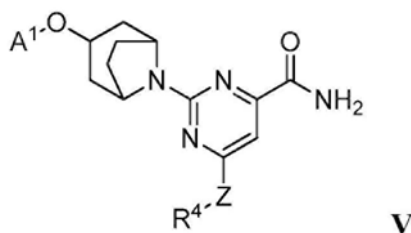
R<sup>28a</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>, (halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>)alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>28b</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano y halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>28c</sup> es hidrógeno; y

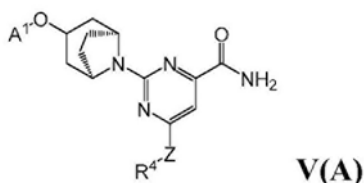
Z y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula V:



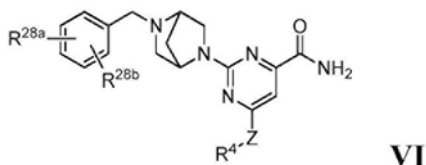
y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde A<sup>1</sup>, Z y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, A<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en A<sup>1</sup>-1, A<sup>1</sup>-2, A<sup>1</sup>-3 y A<sup>1</sup>-4 (como estos grupos se definen anteriormente). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En otra realización más, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula V(A):



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde A<sup>1</sup>, Z y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, A<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en A<sup>1</sup>-1, A<sup>1</sup>-2, A<sup>1</sup>-3, A<sup>1</sup>-4 y A<sup>1</sup>-12 (como estos grupos se definieron anteriormente). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula VI:



y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

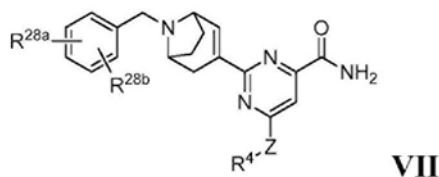
5  $R^{28a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenalquilo  $C_{1-4}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , (halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ )alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^{28b}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenalquilo  $C_{1-4}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , (halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ )alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ ; o

10  $R^{28a}$  y  $R^{28b}$  tomados junto con dos átomos de carbono adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros; y

15 Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula VII:



20 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

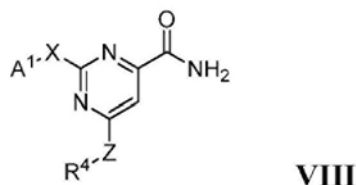
$R^{28a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenalquilo  $C_{1-4}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , (halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ )alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ ;

25  $R^{28b}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenalquilo  $C_{1-4}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , (halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ )alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ ; o

30  $R^{28a}$  y  $R^{28b}$  tomados junto con dos átomos de carbono adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros; y

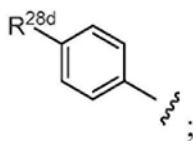
Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

35 En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula VIII:



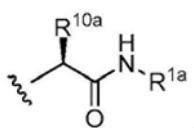
40 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde X se selecciona de entre el grupo consistente en -O- y -N(H)-, y  $A^1$ , Z y  $R^4$  son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En una realización adicional, X es -O-. En una realización adicional, X es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -N(H)-. En una realización adicional, Z es -O-.

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen la Fórmula VIII, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde A<sup>1</sup> es:



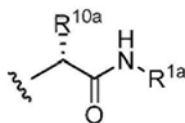
5 R<sup>28d</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en ariloxi y heteroariloxi; y Z y R<sup>4</sup> son como se definen en relación con la Fórmula II o II(A). En otra realización, X es -O-. En otra realización, X es -N(H)-. En otra realización, Z es -N(H)-. En otra realización, Z es -O-.

10 En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-VIII, I(A), II(A), III(A) y V(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sup>4</sup> es:



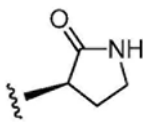
15 En una realización adicional, R<sup>1a</sup> es hidrógeno y R<sup>10a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-VIII, I(A), II(A), III(A) y V(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde es:

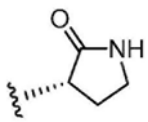


20 En una realización adicional, R<sup>1a</sup> es hidrógeno y R<sup>10a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

25 En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-VIII, I(A), II(A), III(A) y V(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sup>4</sup> es:



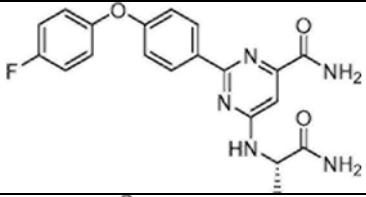
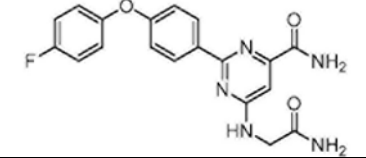
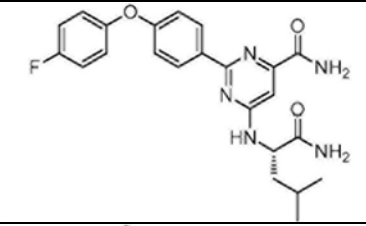
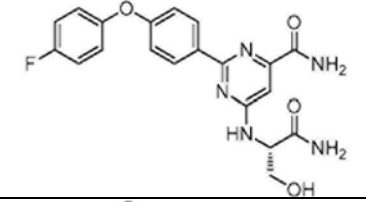
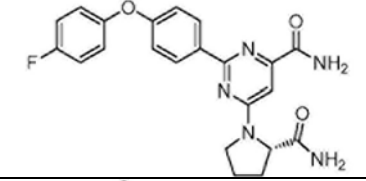
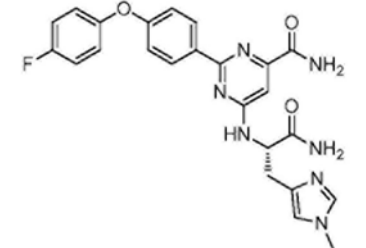
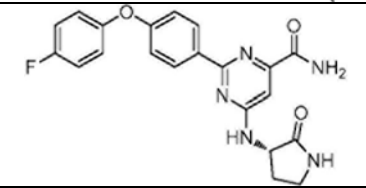
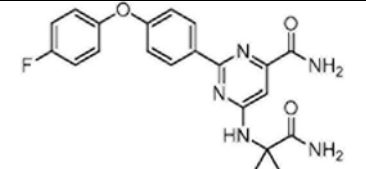
30 En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos que tienen cualquiera de las Fórmulas I-VIII, I(A), II(A), III(A) y V(A), y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R<sup>4</sup> es:



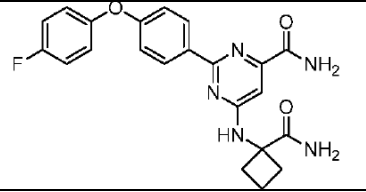
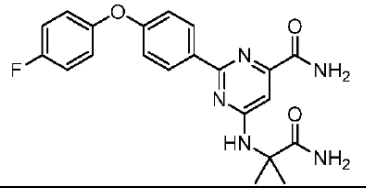
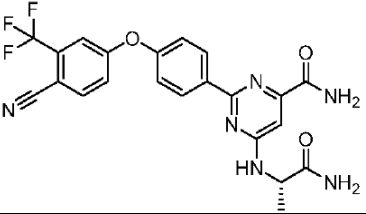
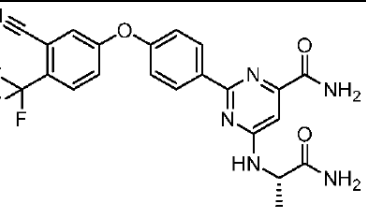
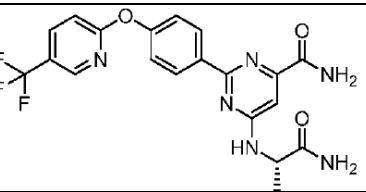
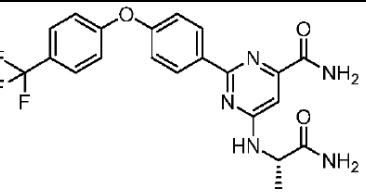
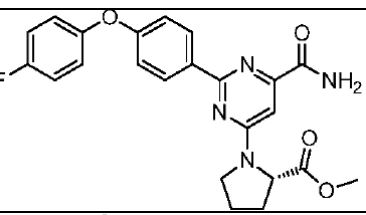
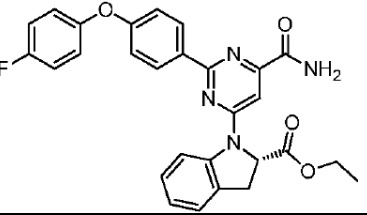
35 Además, la presente divulgación proporciona también compuestos de la TABLA 2, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

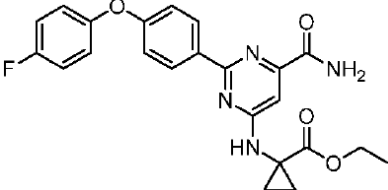
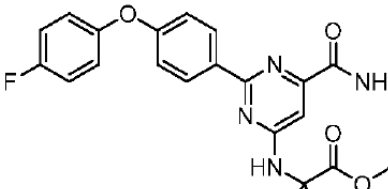
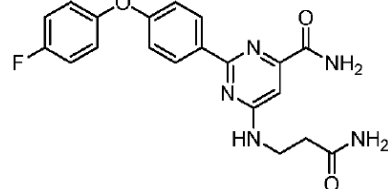
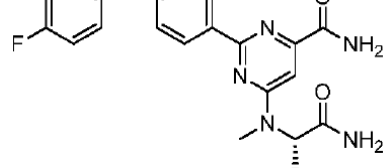
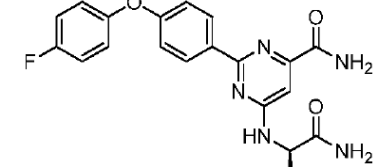
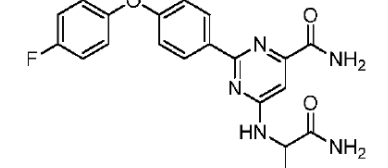
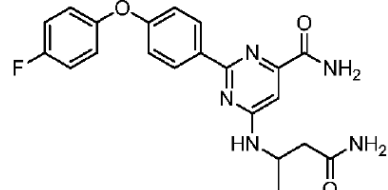
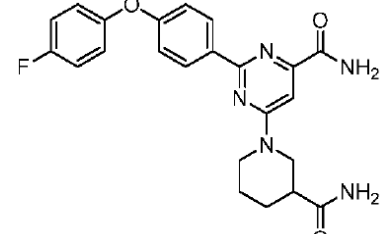
TABLA 2

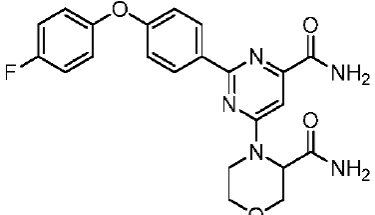
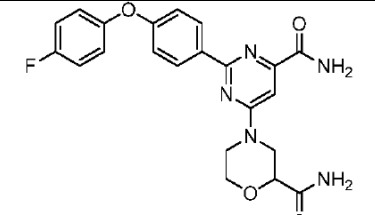
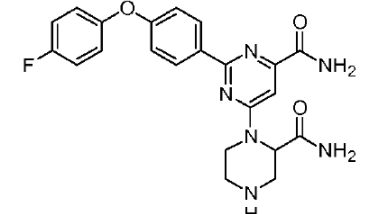
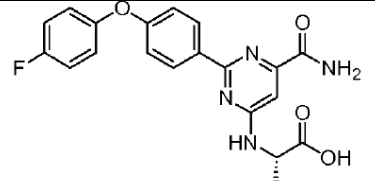
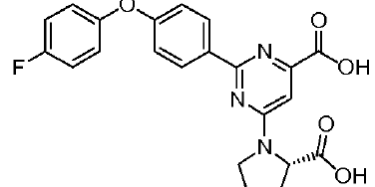
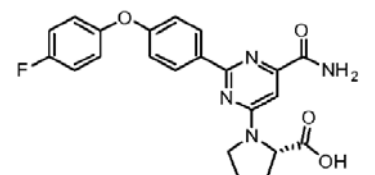
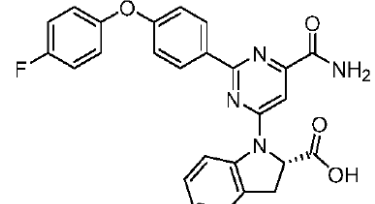
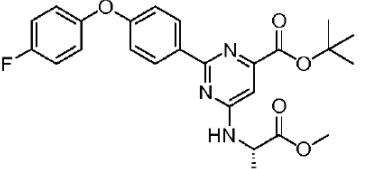
Ejemplo de compuest	Estructura	Nombre
---------------------	------------	--------

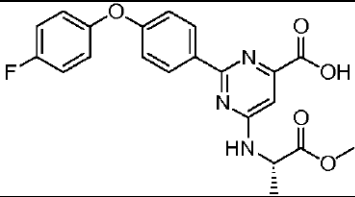
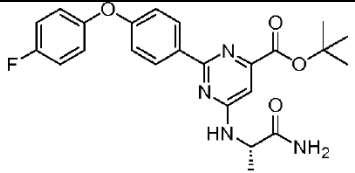
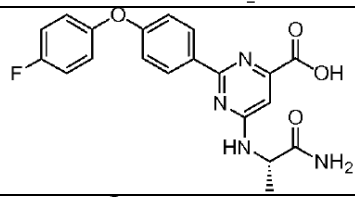
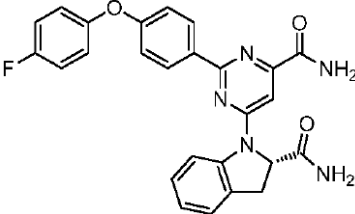
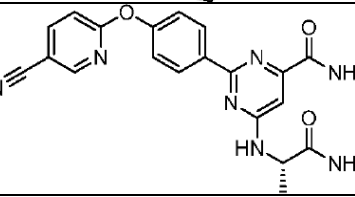
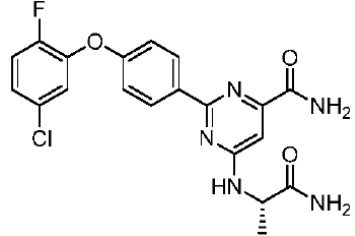
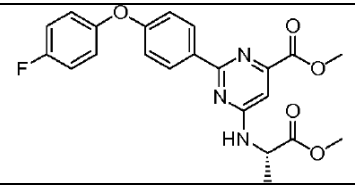
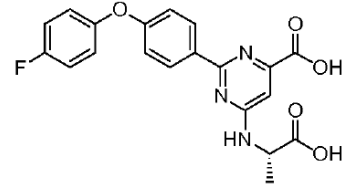
o n.º		
1		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
2		6-((2-amino-2-oxoetil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
3		(S)-6-((1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-yl)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
4		(S)-6-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
5		(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
6		(S)-6-((1-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
7		(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
8		6-((1-carbamoilciclopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida

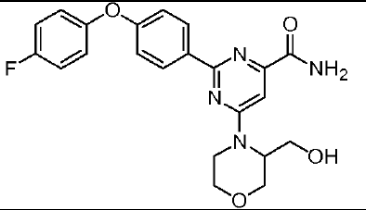
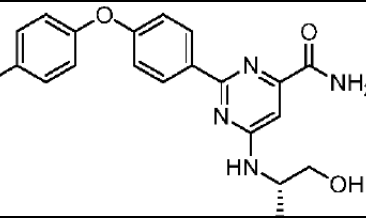
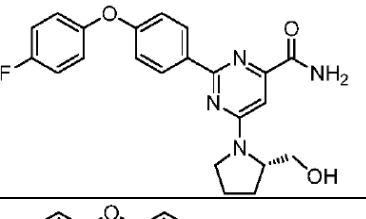
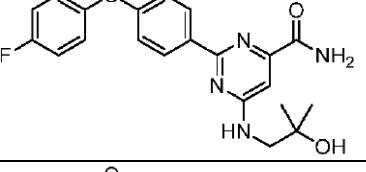
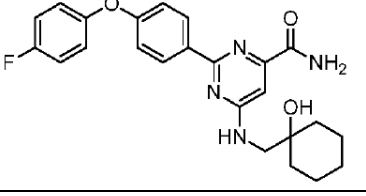
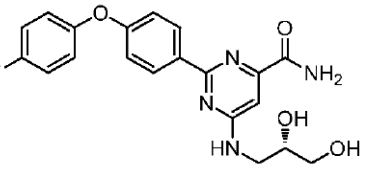
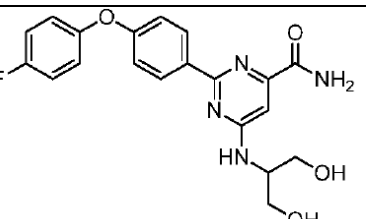
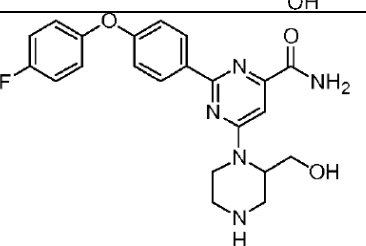


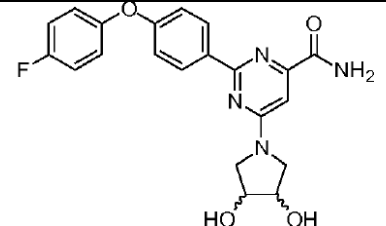
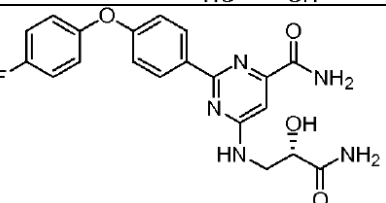
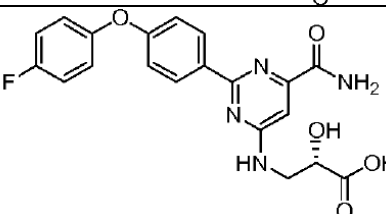
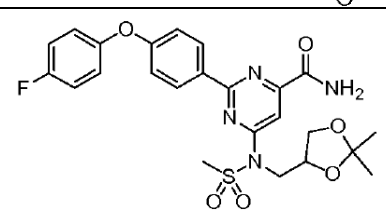
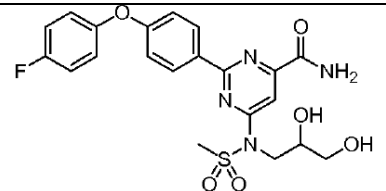
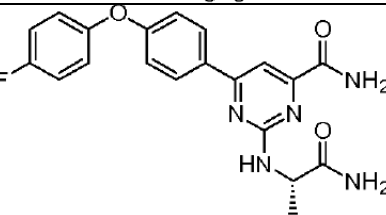
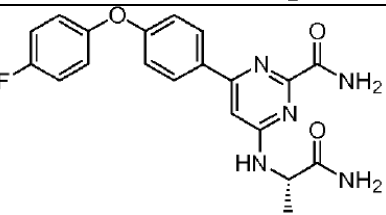
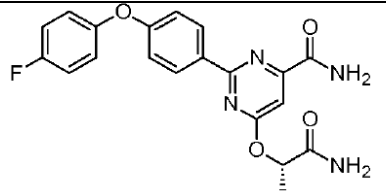
<p>9</p>		<p>6-((1-carbamoilciclobutil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>10</p>		<p>6-((1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>11</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>12</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>13</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>14</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>15</p>		<p>(S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo</p>
<p>16</p>		<p>(S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxilato de etilo</p>

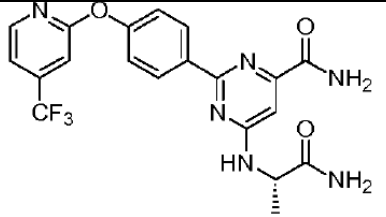
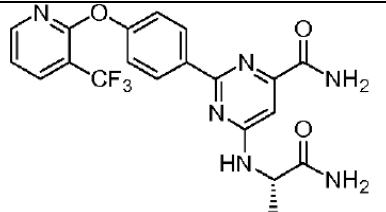
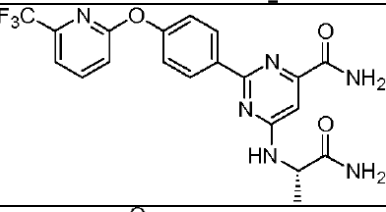
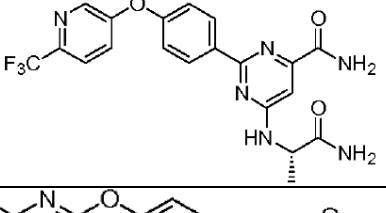
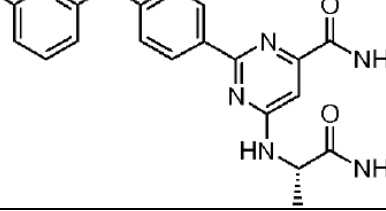
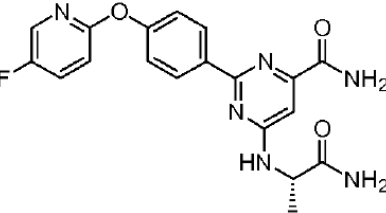
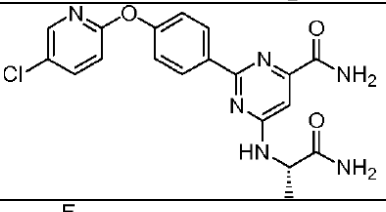
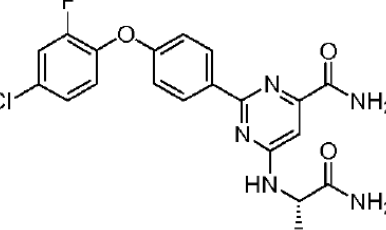
<p>17</p>		<p>1-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)ciclopropanocarboxilato de etilo</p>
<p>18</p>		<p>2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo</p>
<p>19</p>		<p>6-((3-amino-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>20</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>21</p>		<p>(R)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>22</p>		<p>6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>23</p>		<p>6-((4-amino-4-oxobutan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>24</p>		<p>6-(3-carbamoilpiperidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>

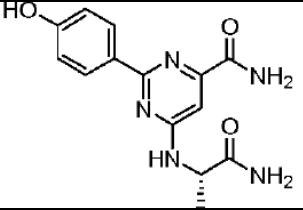
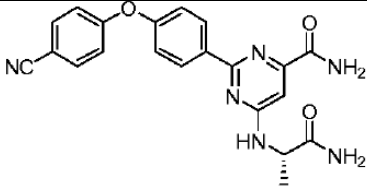
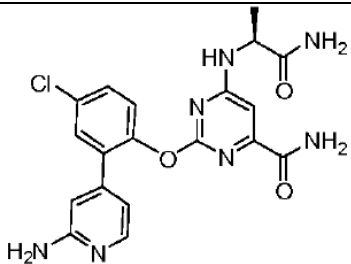
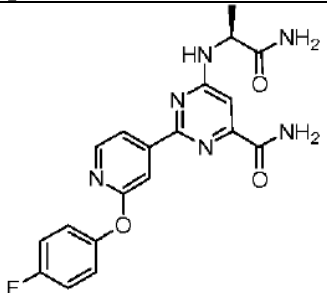
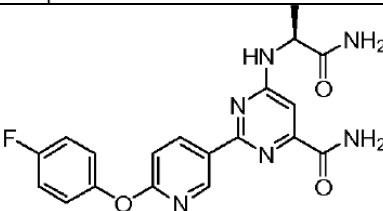
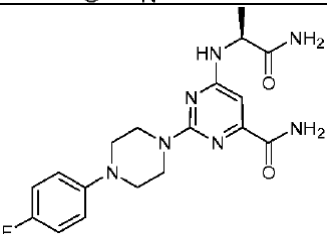
25		4-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)morfolino-3-carboxamida
26		4-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)morfolino-2-carboxamida
27		6-(2-carbamoylpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
28		ácido (S)-2-((6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoico
29		ácido (S)-6-(2-carboxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico
30		ácido (S)-1-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico
31		ácido (S)-1-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxílico
32		(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de terc-butilo

33		ácido (S)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxílico
34		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxilato de terc-butilo
35		ácido (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxílico
36		(S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxamida
37		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
38		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxamida
39		(S)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo
40		ácido (S)-6-((1-carboxietil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxílico

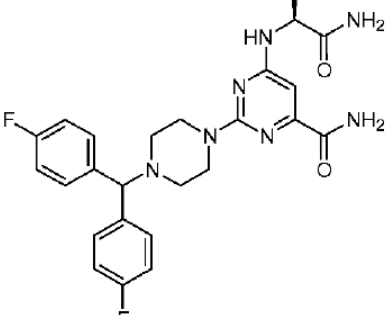
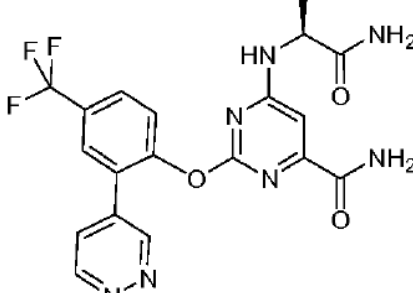
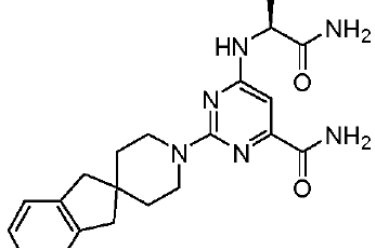
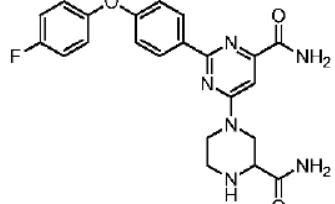
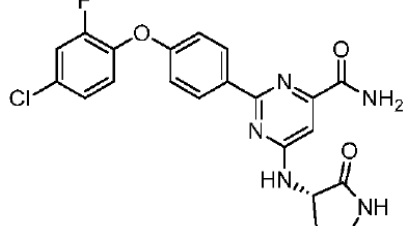
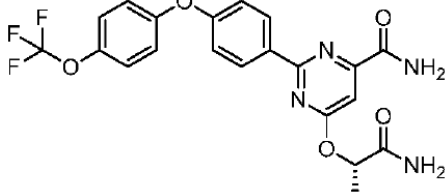
41		2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida
42		(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
43		(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida
44		2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-4-carboxamida
45		2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(((1-hidroxiciclohexil)metil)amino)pirimidin-4-carboxamida
46		(S)-6-((2,3-dihidroxipropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
47		6-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
48		2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida

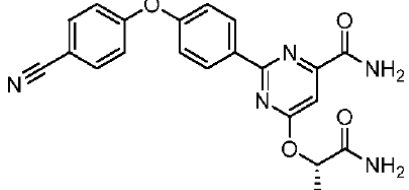
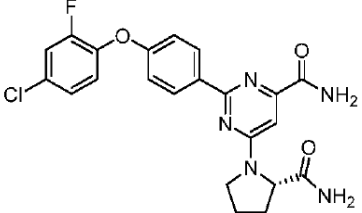
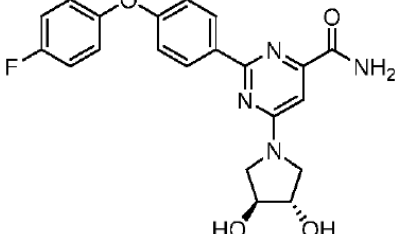
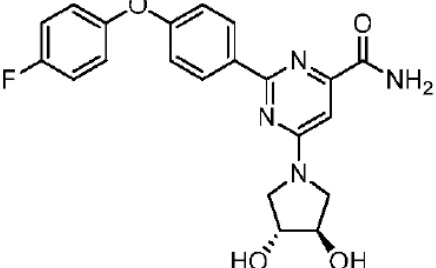
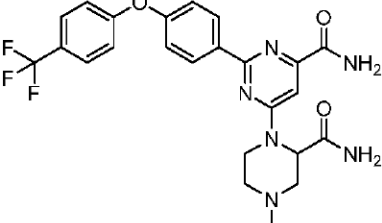
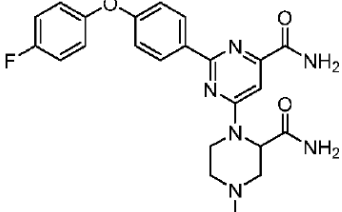
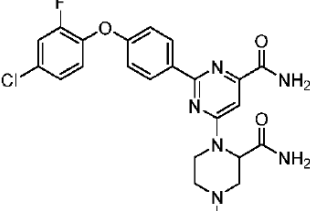
49		6-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
50		(S)-6-((3-amino-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
51		ácido (S)-3-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiopropanoico
52		6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
53		6-(N-(2,3-dihidroxiopropil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
54		(S)-2-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
55		(S)-4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-carboxamida
56		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida

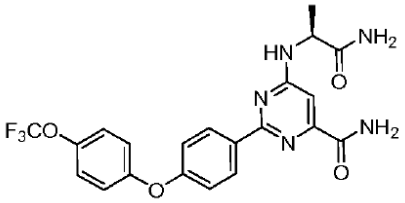
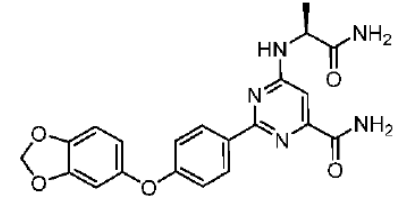
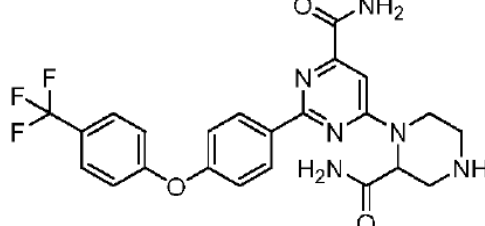
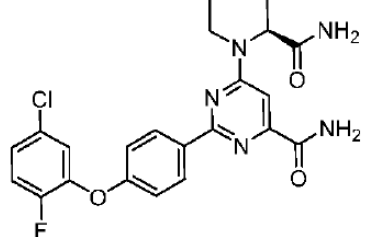
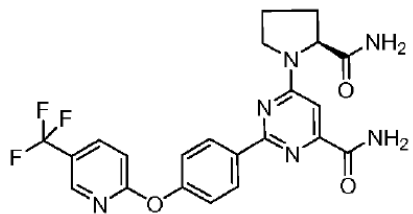
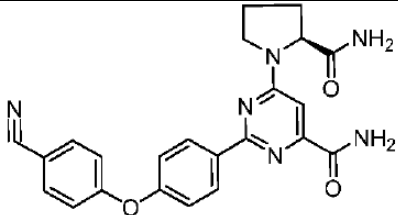
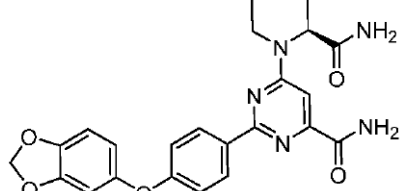
57		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((4-trifluorometil)piridin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
58		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((3-trifluorometil)piridin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
59		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-trifluorometil)piridin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
60		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-trifluorometil)piridin-3-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
61		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-fluoropiridin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
62		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
63		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-cloropiridin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
64		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida

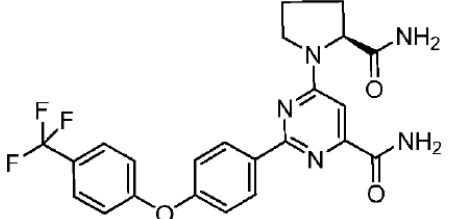
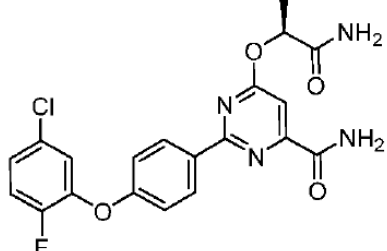
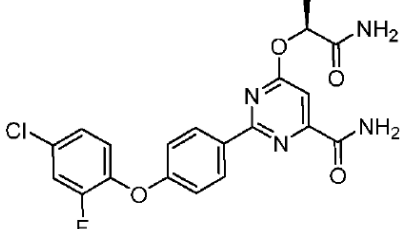
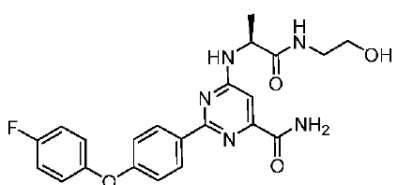
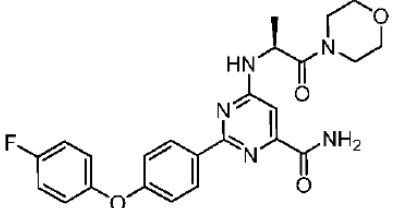
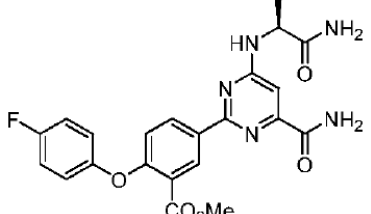
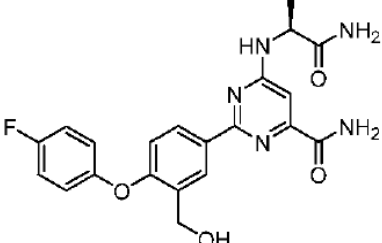
<p>65</p>		<p>amida del ácido 6-((S)-1-carbamoylpropylamino)-2-(4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxílico</p>
<p>66</p>		<p>amida del ácido 6-((S)-1-carbamoylpropylamino)-2-[4-(4-cianofenoxy)fenil]pirimidin-4-carboxílico</p>
<p>67</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>68</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(4-fluorofenoxi)piridin-4-il)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>69</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>70</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida</p>



71		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida
72		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)pirimidin-4-carboxamida
73		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1-il)pirimidin-4-carboxamida
74		6-(3-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
75		(S)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
76		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida

77		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-cianofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
78		(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
79		6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
80		6-((3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
81		6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
82		6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
83		6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida

84		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
85		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
86		6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
87		(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
88		(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
89		(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cianofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
90		(S)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida

91		(S)-6-(2-carbamoylpirrolidin-1-il)-2-(4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
92		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
93		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
94		(S)-2-(4-(4-fluorofenoksi)fenil)-6-((1-(2-hidroxi-etil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
95		(S)-2-(4-(4-fluorofenoksi)fenil)-6-((1-morfolino)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
96		(S)-5-(4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-carbamoylpirimidin-2-il)-2-(4-fluorofenoksi)benzoato de metilo
97		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoksi)-3-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4-carboxamida

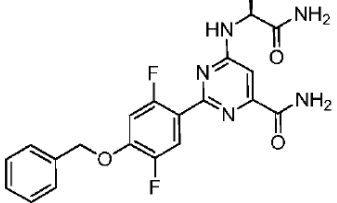
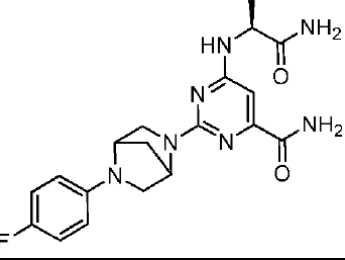
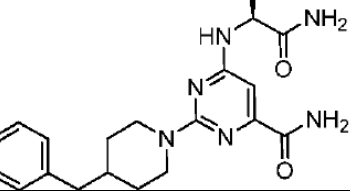
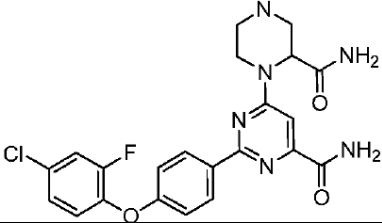
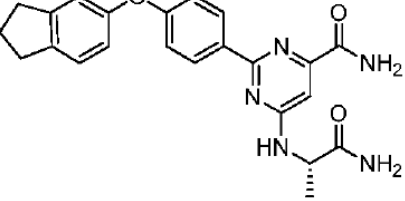
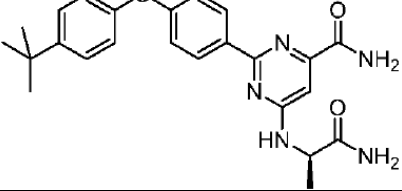
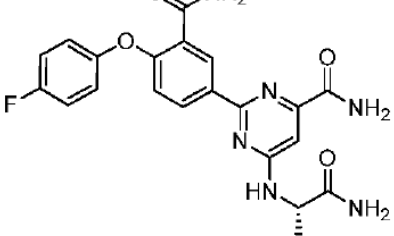
98		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
99		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
100		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(cianofenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida
101		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida
102		6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida
103		6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida

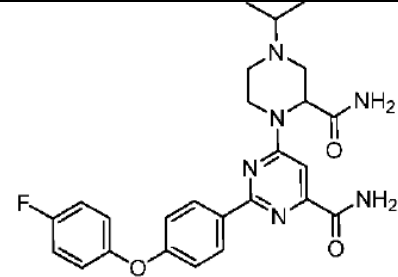
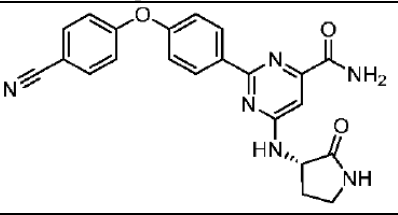
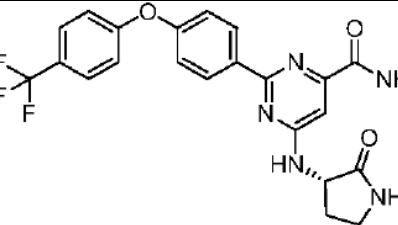
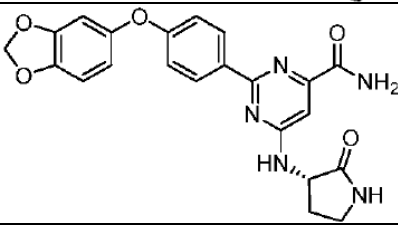
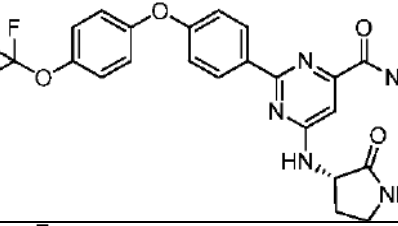
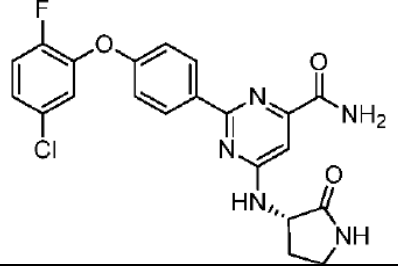
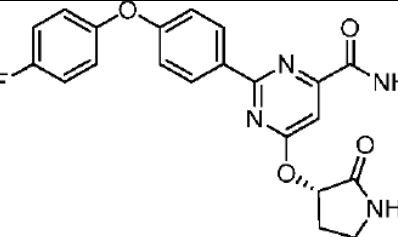
En otra realización, los Compuestos de la Divulgación son compuestos de la TABLA 3, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

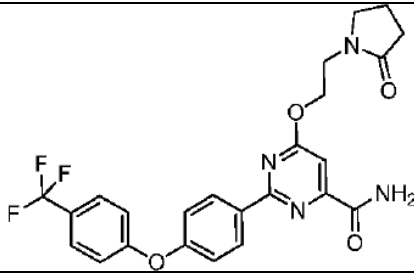
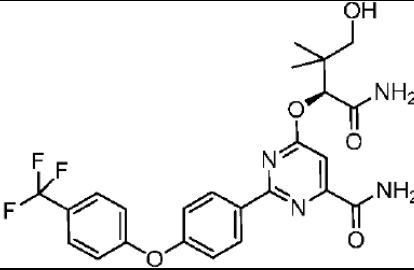
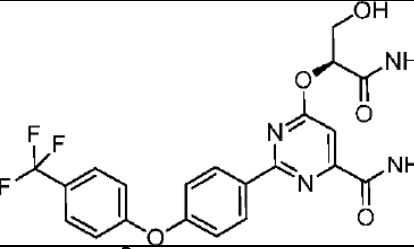
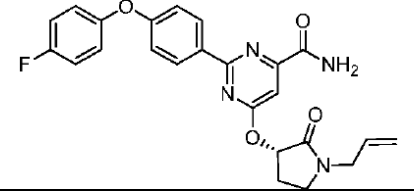
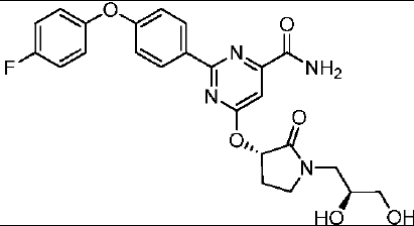
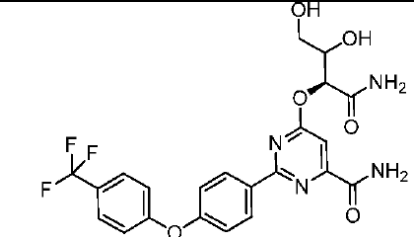
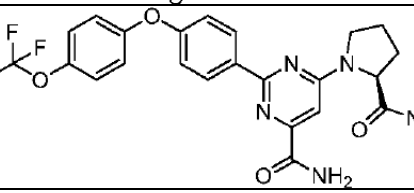
5

TABLA 3

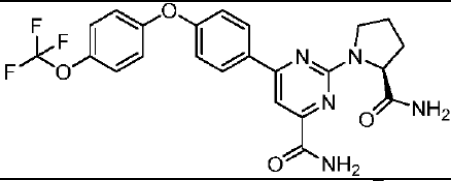
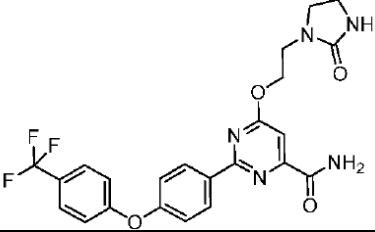
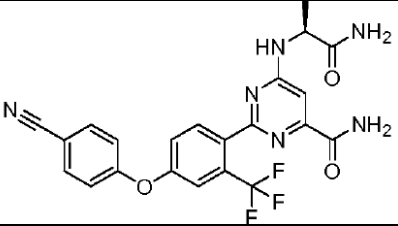
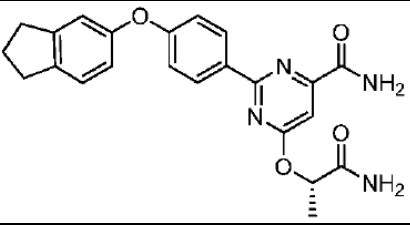
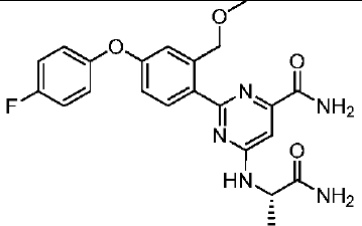
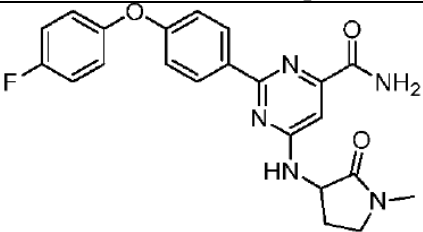
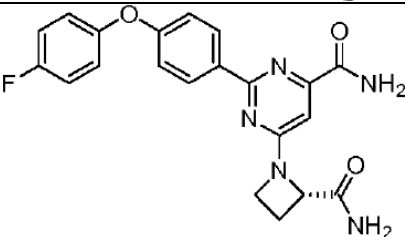
Ejemplo de compuesto n.º	Estructura	Nombre
104		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(fluorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida

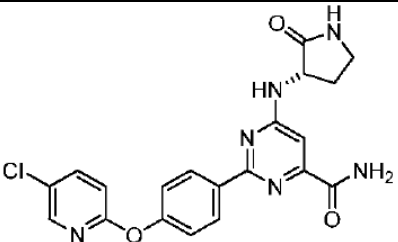
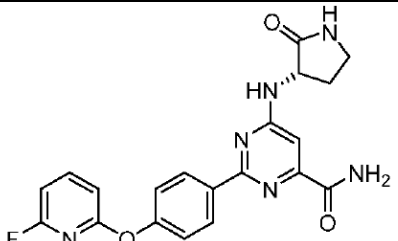
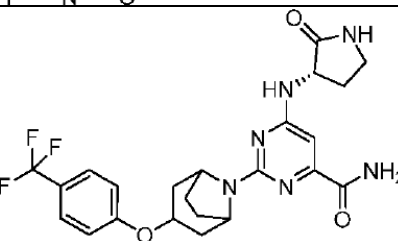
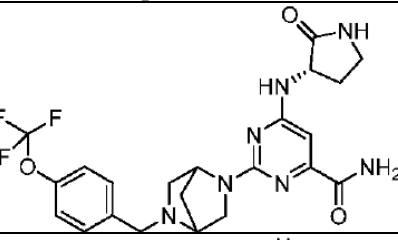
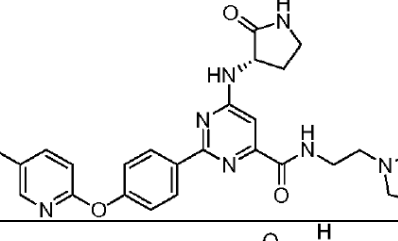
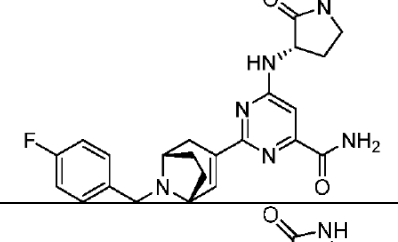
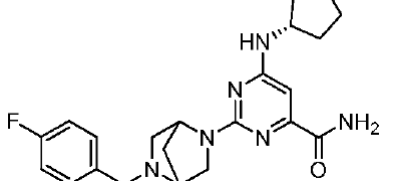
105		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benciloxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamida
106		6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-carboxamida
107		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-bencilpiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida
108		6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
109		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
110		(R)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
111		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-carbamoil-4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida

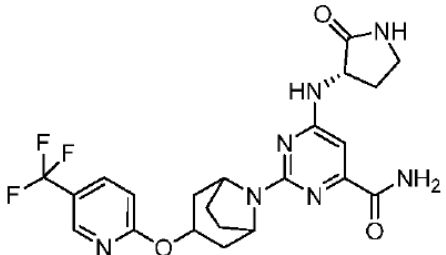
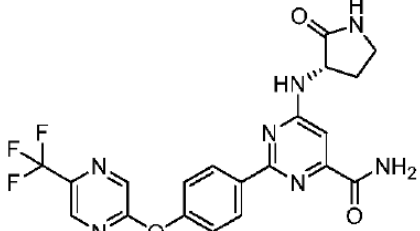
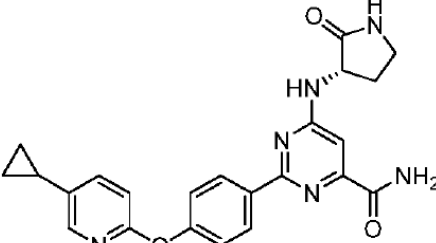
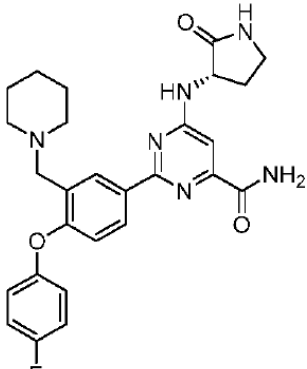
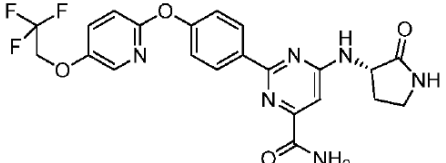
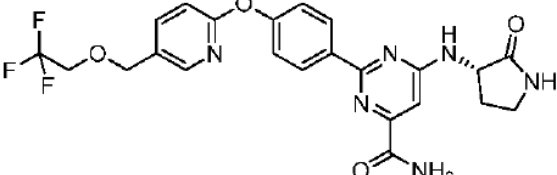
<p>112</p>		<p>6-(2-carbamoyl-4-isopropilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>113</p>		<p>(S)-2-(4-(4-cianofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>114</p>		<p>(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>115</p>		<p>(S)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>116</p>		<p>(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>117</p>		<p>(S)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>118</p>		<p>(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida</p>

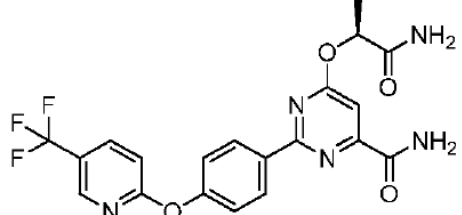
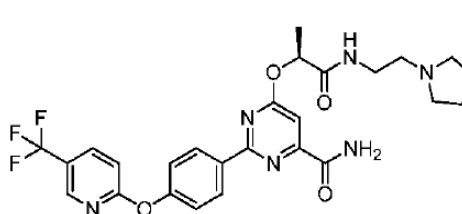
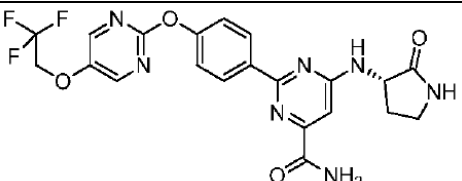
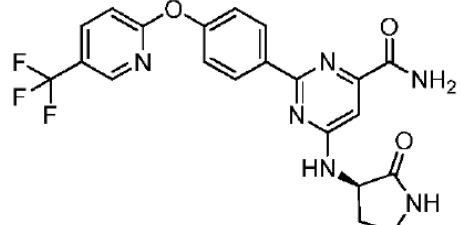
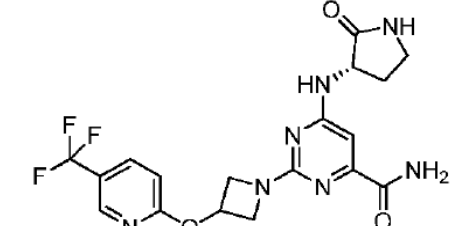
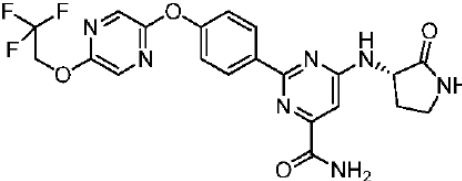
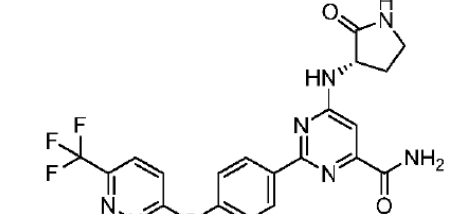
119		6-(2-(2-oxopirrolidin-1-yl)etoksi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
120		(S)-6-((1-amino-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)oksi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
121		(S)-6-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)oksi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
122		(S)-6-((1-aliil-2-oxopirrolidin-3-il)oksi)-2-(4-(4-fluorofenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
123		6-(((S)-1-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-2-oxopirrolidin-3-il)oksi)-2-(4-(4-fluorofenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
124		6-(((2S)-1-amino-3,4-dihidroxi-1-oxobutan-2-il)oksi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
125		(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometoksi)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida

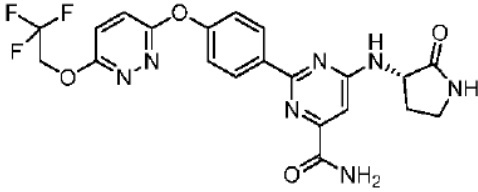
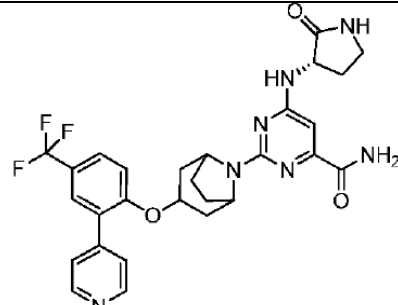
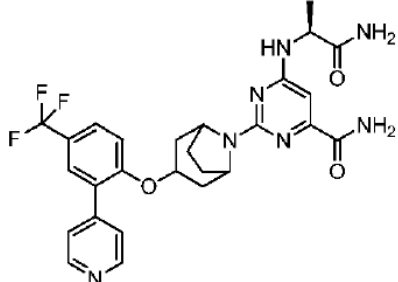
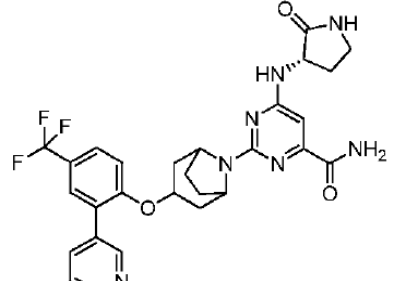
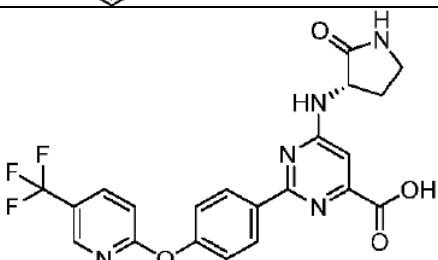


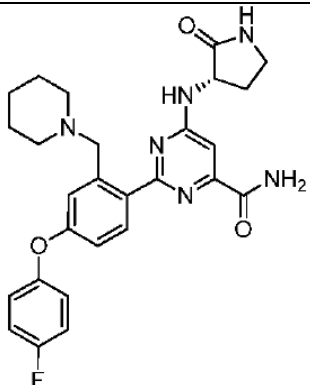
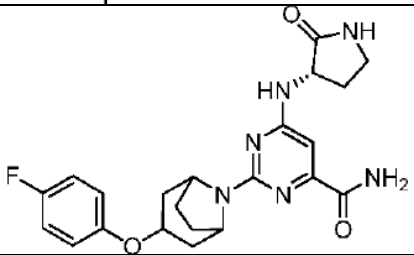
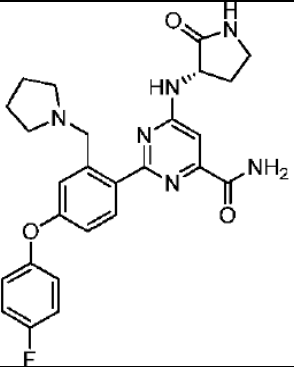
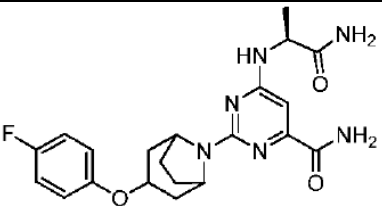
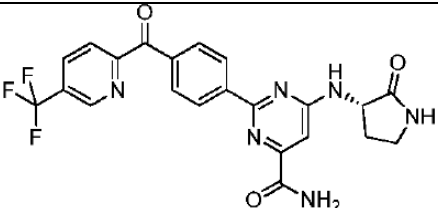
<p>126</p>		<p>(S)-2-(2-carbamoylpirrolidin-1-il)-6-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>127</p>		<p>6-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>128</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cianofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>129</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>130</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(metoximetil)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>131</p>		<p>2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>132</p>		<p>(S)-6-(2-carbamoylazetididin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>

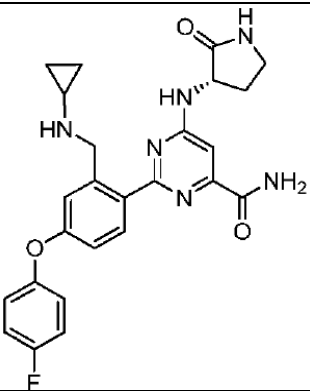
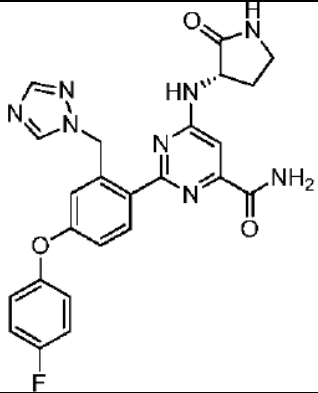
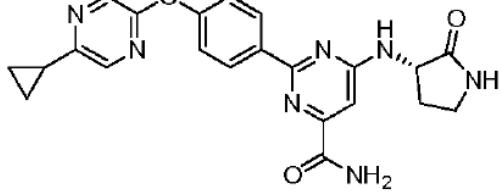
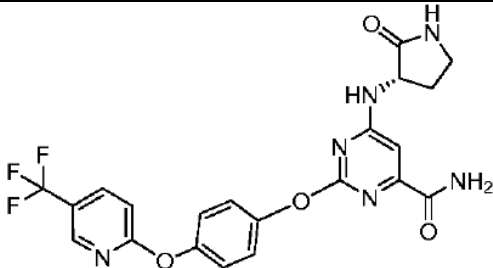
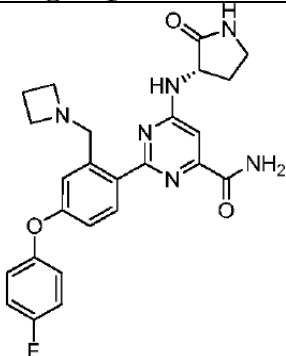
133		(S)-2-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
134		(S)-2-(4-((6-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
135		6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida
136		6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(5-(4-(trifluorometoxi)benzil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-carboxamida
137		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
138		2-(((1R,5S)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
139		2-(5-(4-fluorobencil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida

140		6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida
141		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
142		(S)-2-(4-((5-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
143		(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
144		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
145		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida

146		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)oxy)-2-(4-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)pyrimidin-4-carboxamida
147		(S)-6-((1-oxo-1-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)amino)propan-2-yl)oxy)-2-(4-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)pyrimidin-4-carboxamida
148		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-yl)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)pyrimidin-4-carboxamida
149		(R)-6-((2-oxopirrolidin-3-yl)amino)-2-(4-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)phenyl)pyrimidin-4-carboxamida
150		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-yl)amino)-2-(3-((5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-carboxamida
151		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-yl)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroethoxy)pirazin-2-yl)oxy)phenyl)pyrimidin-4-carboxamida
152		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-yl)amino)-2-(4-((6-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)oxy)phenyl)pyrimidin-4-carboxamida

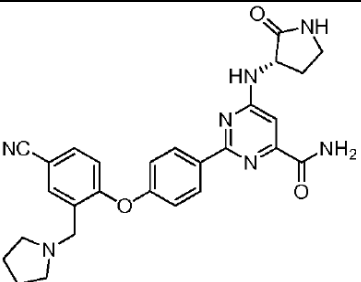
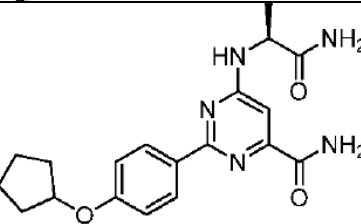
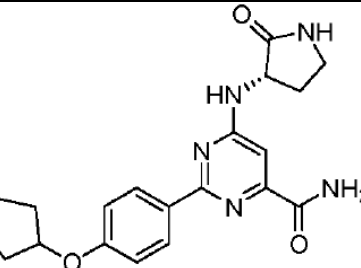
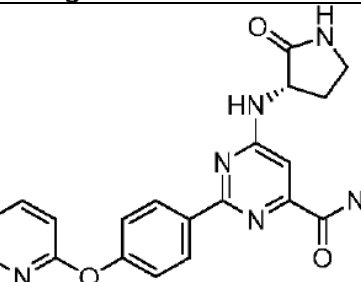
<p><b>153</b></p>		<p>(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p><b>154</b></p>		<p>6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p><b>155</b></p>		<p>6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p><b>156</b></p>		<p>6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p><b>157</b></p>		<p>ácido (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico</p>

158		(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
159		2-(3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
160		(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
161		6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida
162		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(5-(trifluorometil)picolinil)fenil)pirimidin-4-carboxamida

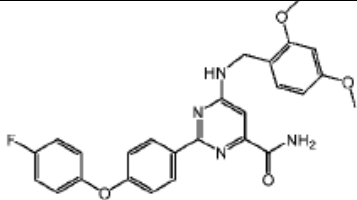
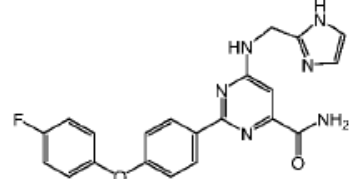
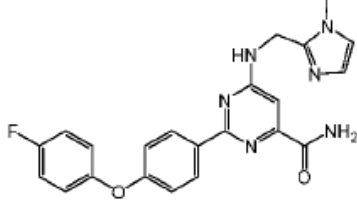
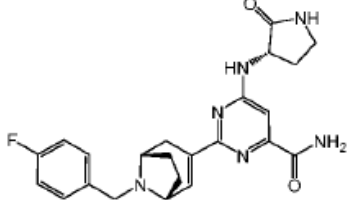
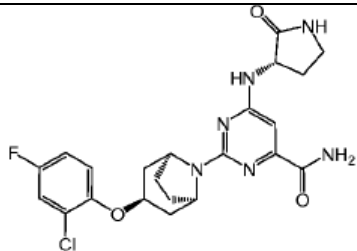
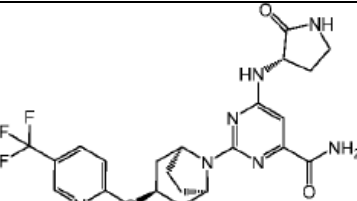
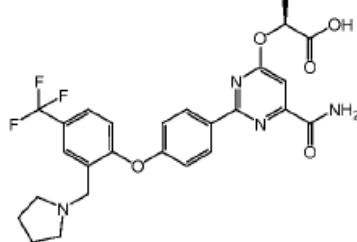
163		(S)-2-(2-((ciclopropilamino)metil)-4-(4-fluorofenossi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
164		(S)-2-(2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-(4-fluorofenossi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
165		(S)-2-(4-((5-ciclopropilpirazin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
166		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenossi)pirimidin-4-carboxamida
167		(S)-2-(2-(azetidin-1-ilmetil)-4-(4-fluorofenossi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida

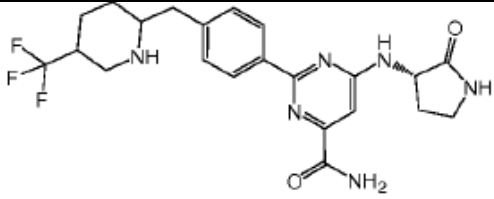
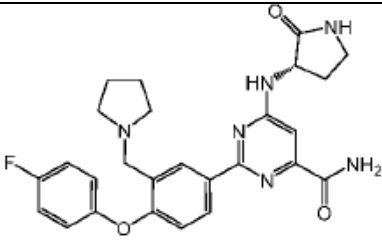
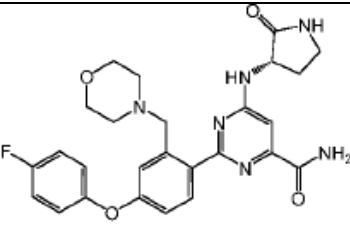
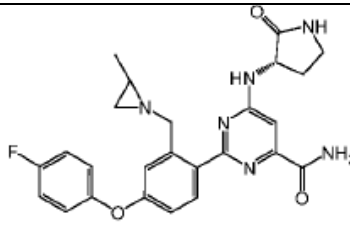
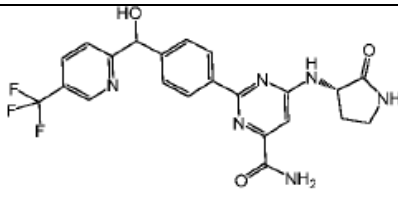
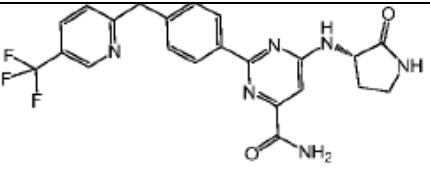
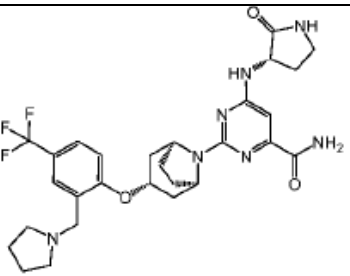
<p>168</p>		<p>(S)-2-(4-(2-(azetidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>169</p>		<p>(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>170</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>171</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(terc-butil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>172</p>		<p>(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-((4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oksi)fenil)amino)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p>173</p>		<p>(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>

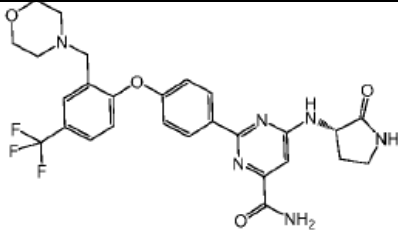
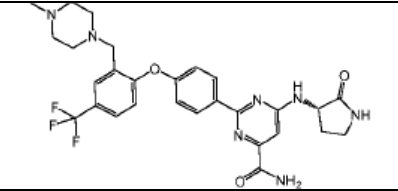
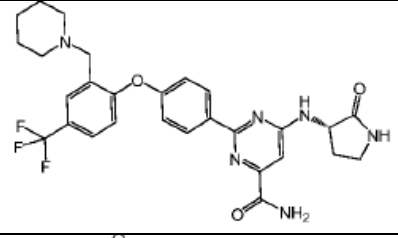
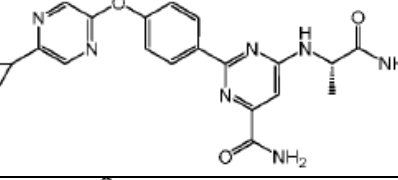
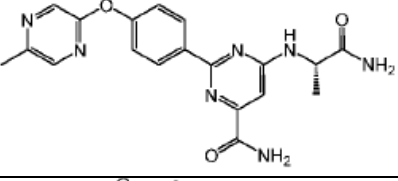
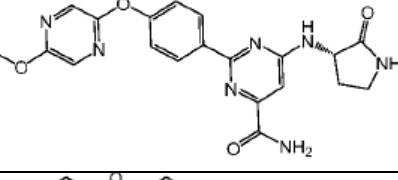
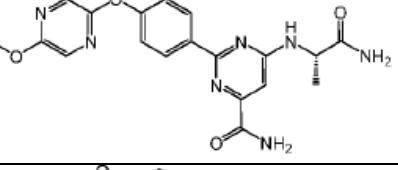
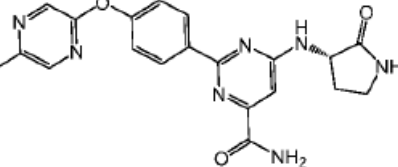


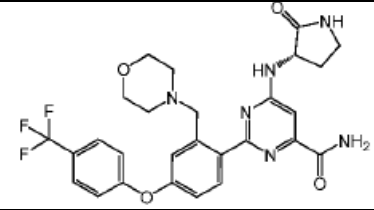
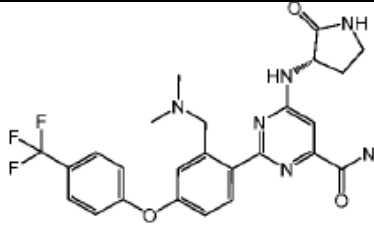
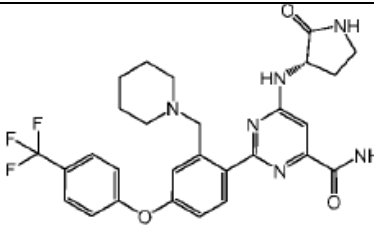
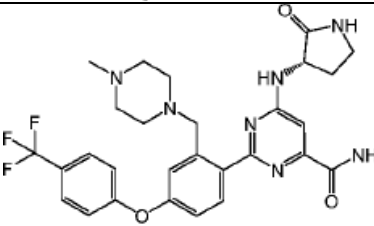
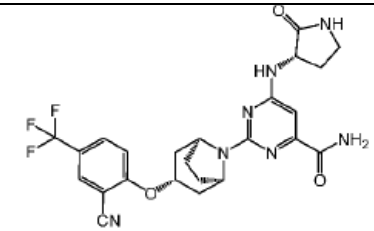
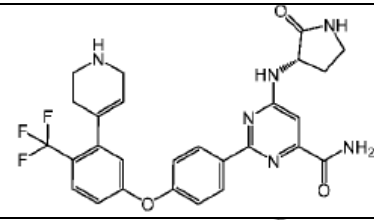
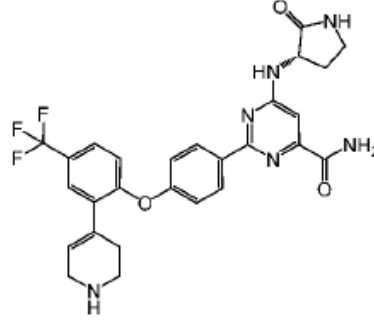
174		(S)-2-(4-(4-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
175		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(ciclopentiloxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
176		(S)-2-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
177		(S)-2-(4-((5-metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida

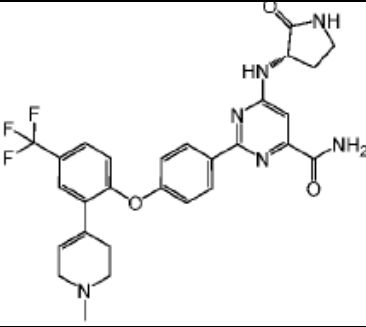
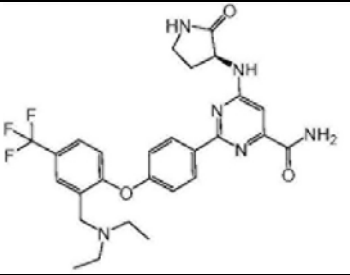
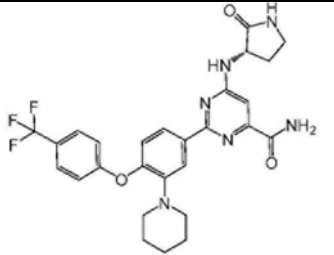
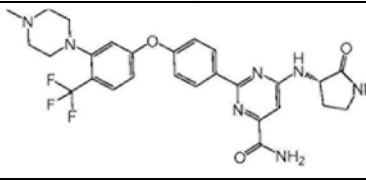
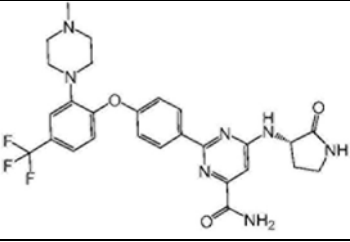
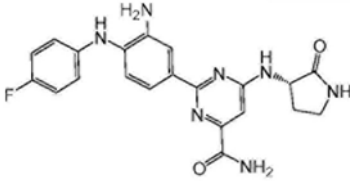
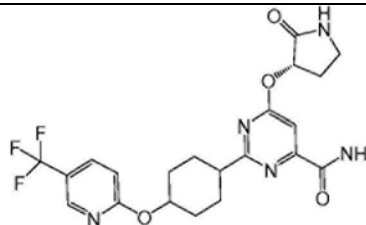
En otra realización más, los Compuestos de la Divulgación son compuestos de la TABLA 4, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

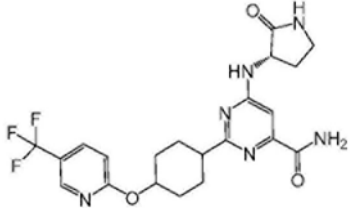
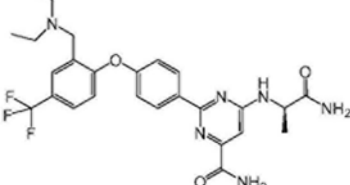
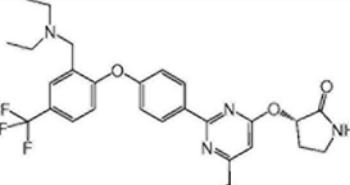
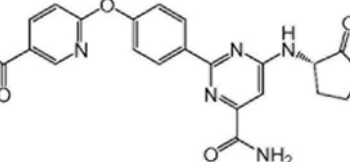
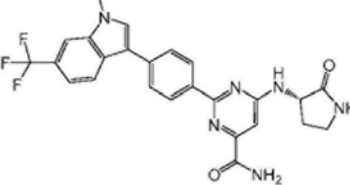
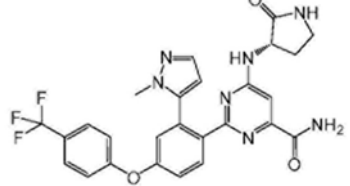
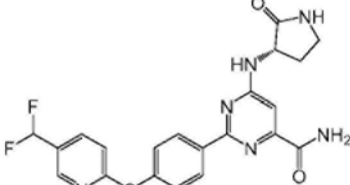
Ejemplo de compuesto n.º	Estructura	Nombre
178		6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-pirimidin-4-carboxamida
179		6-(((1H-imidazol-2-il)metil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
180		2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)pirimidin-4-carboxamida
181		2-(((1R,5S)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
182		2-(((1R,3R,5S)-3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
183		6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(((1R,3R,5S)-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida
184		ácido (S)-2-((6-carbamoil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)propanoico

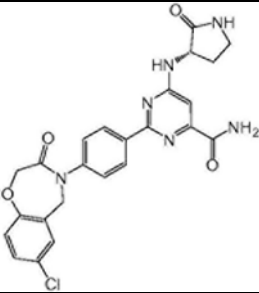
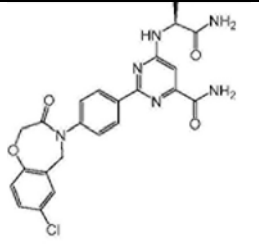
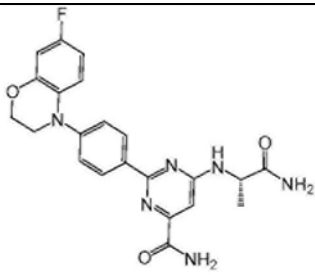
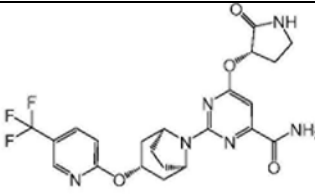
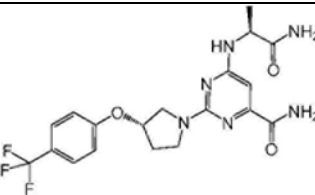
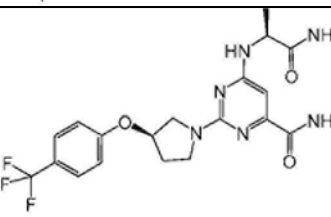
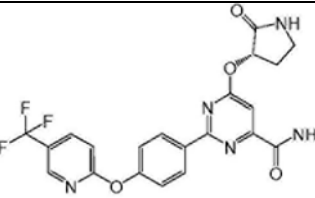
185		6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piperidin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida
186		(S)-2-(4-(4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
187		(S)-2-(4-(4-fluorofenoksi)-2-(morfolinometil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
188		2-(4-(4-fluorofenoksi)-2-((2-metilaziridin-1-il)metil)fenil)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
189		2-(4-(hidroxi-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
190		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida
191		6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(((1R,3S,5S)-3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoksi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida

192		(S)-2-(4-(2-(morfolinometil)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
193		(S)-2-(4-(2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
194		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(2-(piperidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
195		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-ciclopropilpirazin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
196		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-metilpirazin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
197		(S)-2-(4-((5-metoxipirazin-2-il)oksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
198		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-metoxipirazin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
199		(S)-2-(4-((5-metilpirazin-2-il)oksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida

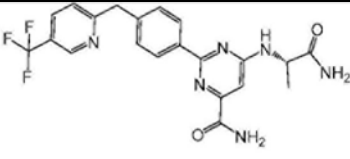
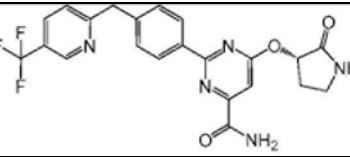
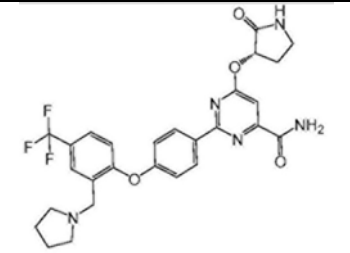
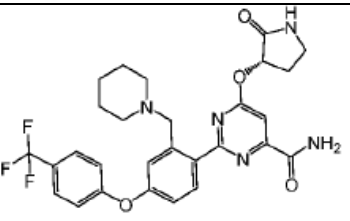
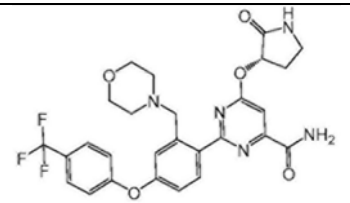
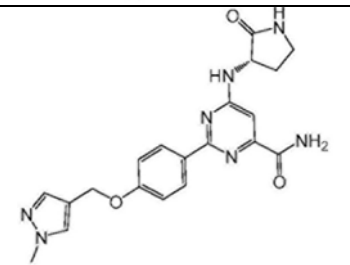
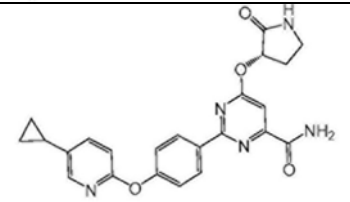
<p><b>200</b></p>		<p>(S)-2-(2-(morfolinometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p><b>201</b></p>		<p>(S)-2-(2-((dimetilamino)metil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p><b>202</b></p>		<p>(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(2-(piperidin-1-ilmetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p><b>203</b></p>		<p>(S)-2-(2-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p><b>204</b></p>		<p>2-((1R,3S,5S)-3-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenoksi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p><b>205</b></p>		<p>(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>
<p><b>206</b></p>		<p>(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida</p>

207		(S)-2-(4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
208		(S)-2-(4-(2-((dietilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
209		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
210		(S)-2-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
211		(S)-2-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoksi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
212		(S)-2-(3-amino-4-((4-fluorofenil)amino)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
213		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexil)pirimidin-4-carboxamida

214		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexil)pirimidin-4-carboxamida
215		(R)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(2-((dietilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
216		(S)-2-(4-(2-((dietilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida
217		(S)-2-(4-((5-acetilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
218		(S)-2-(4-(1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
219		(S)-2-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
220		(S)-2-(4-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida

221		(S)-2-(4-(7-cloro-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
222		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(7-cloro-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)fenil)pirimidin-4-carboxamida
223		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(7-fluoro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)fenil)pirimidin-4-carboxamida
224		6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-((1R,3S,5S)-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida
225		6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(((S)-3-(4-(trifluorometil)fenoksi)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida
226		6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-((R)-3-(4-(trifluorometil)fenoksi)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida
227		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida



228		(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida
229		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida
230		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(2-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
231		(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(2-(piperidin-1-ilmetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
232		(S)-2-(2-(morfolinometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida
233		(S)-2-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
234		(S)-2-(4-((5-(ciclopropilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida

Se aprecia además que, en ciertas realizaciones, los Compuestos de la Divulgación no incluyen ningún compuesto individual divulgado en el documento WO 2013/030665.

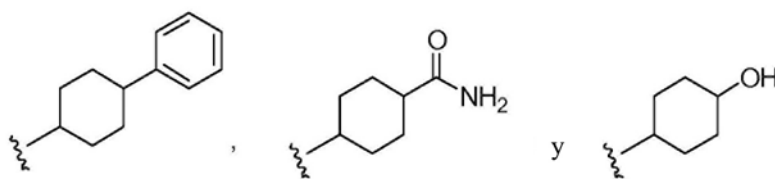
- 5 Para los fines de la presente divulgación, el término “alquilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a doce, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, átomos de carbono (es decir, alquilo C<sub>1-12</sub>) o el número de átomos de carbono designado (es decir, un alquilo C<sub>1</sub> tal como metilo, un alquilo C<sub>2</sub> tal como etilo, un alquilo C<sub>3</sub> tal como propilo o isopropilo, etc.). En una realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> de cadena lineal. En otra realización, el grupo

alquilo se elige de un grupo alquilo C<sub>3-10</sub> de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C<sub>3-6</sub> de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C<sub>3-4</sub> de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se elige de un grupo alquilo C<sub>3-4</sub> de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos no limitativos de grupo alquilo C<sub>1-10</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares. Los ejemplos no limitativos de grupo alquilo C<sub>1-4</sub> incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo e isobutilo.

Para los fines de la presente divulgación, el término “alquilo opcionalmente sustituido”, utilizado solo o como parte de otro grupo, significa que el alquilo antes definido no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente elegidos de nitro, halogenoalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, cicloalquilo y similares. En una realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el alquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. Los ejemplos no limitativos de grupo alquilo opcionalmente sustituido incluyen -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> y similares.

Para los fines de la presente divulgación, el término “cicloalquilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a hidrocarburos alifáticos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (que contienen uno o dos dobles enlaces) que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C<sub>3-12</sub>) o el número de carbonos designado. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene dos anillos. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene un anillo. En una realización, el grupo cicloalquilo es un hidrocarburo alifático cíclico saturado que contiene uno o dos anillos, preferentemente un anillo, y que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono. En otra realización, el grupo cicloalquilo se elige de un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>. En otra realización, el grupo cicloalquilo se elige de un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>. Los ejemplos no limitativos de grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina, adamantilo, ciclohexenilo y similares.

Para los fines de la presente divulgación, el término “cicloalquilo opcionalmente sustituido”, utilizado solo o como parte de otro grupo, significa que el cicloalquilo antes definido no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo y (heteroaril)alquilo. En una realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con dos sustituyentes. En otra realización, el cicloalquilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. Los ejemplos no limitativos de grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido incluyen:



Para los fines de la presente divulgación, el término “cicloalqueno”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo cicloalquilo parcialmente insaturado como se definió anteriormente. En una realización, el cicloalqueno tiene un doble enlace carbono-carbono. En otra realización, el grupo cicloalqueno se elige de un grupo cicloalqueno C<sub>4-8</sub> que tiene 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de grupo cicloalqueno incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

Para los fines de la presente divulgación, el término “cicloalqueno opcionalmente sustituido”, utilizado solo o como parte de otro grupo, significa que el cicloalqueno antes definido no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halogenoalquilo, monohidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo y (heteroaril)alquilo. En una realización, el cicloalqueno opcionalmente sustituido está sustituido

con dos sustituyentes. En otra realización, el cicloalquenilo opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. En otra realización, el cicloalquenilo no está sustituido.

Para los fines de la presente divulgación, el término “alquenilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo antes definido que contiene uno, dos o tres dobles enlaces carbono-carbono. En una realización, el grupo alquenilo se elige de un grupo alquenilo  $C_{2-6}$  que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquenilo se elige de un grupo alquenilo  $C_{2-4}$  que tiene 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de grupo alquenilo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, sec-butenilo, pentenilo y hexenilo.

Para los fines de la presente divulgación, el término “alquenilo opcionalmente sustituido”, utilizado en el presente documento solo o como parte de otro grupo, significa que el alquenilo antes definido no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclo.

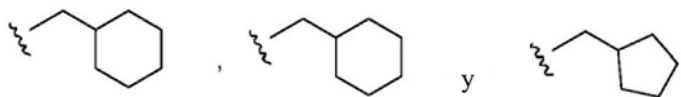
Para los fines de la presente divulgación, el término “alquinilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia al grupo alquinilo antes definido que contiene de uno a tres triples enlaces carbono-carbono. En una realización, el alquinilo tiene un triple enlace carbono-carbono. En una realización, el grupo alquinilo se elige de un grupo alquinilo  $C_{2-6}$  que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquinilo se elige de un grupo alquinilo  $C_{2-4}$  que tiene 2, 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de grupo alquinilo incluyen los grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo y hexinilo.

Para los fines de la presente divulgación, el término “alquinilo opcionalmente sustituido”, utilizado en el presente documento solo o como parte de otro grupo, significa que el alquinilo antes definido no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclo.

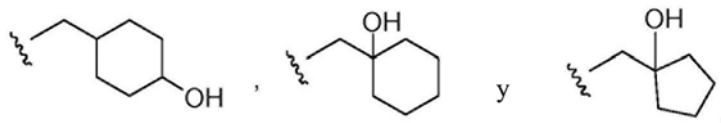
Para los fines de la presente divulgación, el término “halogenoalquilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo. En una realización, el grupo alquilo está sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor y/o cloro. En otra realización, el grupo halogenoalquilo se elige de un grupo halogenoalquilo  $C_{1-4}$ . Los ejemplos no limitativos de grupo halogenoalquilo incluyen los grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y triclorometilo.

Para los fines de la presente divulgación, el término “hidroxialquilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno o más, p. ej. uno, dos o tres grupos hidroxilo. En una realización, el grupo hidroxialquilo es un grupo monohidroxialquilo, es decir sustituido con un grupo hidroxilo. En otra realización, el grupo hidroxialquilo es un grupo dihidroxialquilo, es decir sustituido con dos grupos hidroxilo. En otra realización, el grupo hidroxialquilo se elige de un grupo hidroxialquilo  $C_{1-4}$ . Los ejemplos no limitativos de grupo hidroxialquilo incluyen los grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo tales como 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

Para los fines de la presente divulgación, el término “(cicloalquil)alquilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitativos de grupo (cicloalquil)alquilo incluyen:



Para los fines de la presente divulgación, el término “hidroxil(cicloalquil)alquilo” utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo (cicloalquil)alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo. El grupo o los grupos hidroxilo pueden estar en cualquier posición disponible. Los ejemplos no limitativos de grupo hidroxil(cicloalquil)alquilo incluyen:



Para los fines de la presente divulgación, el término “alcoxi”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido enlazado con un átomo de oxígeno terminal. En una realización, el grupo alcoxi se elige de un grupo alcoxi C<sub>1-4</sub>. En otra realización, el grupo alcoxi se elige de un alquilo C<sub>1-4</sub> enlazado con un átomo de oxígeno terminal, p. ej., metoxi, etoxi y *terc*-butoxi.

Para los fines de la presente divulgación, el término “alquiltio”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un átomo de azufre sustituido con un grupo alquilo opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo alquiltio se elige de un grupo alquiltio C<sub>1-4</sub>. Los ejemplos no limitativos de grupo alquiltio incluyen -SCH<sub>3</sub> y -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Para los fines de la presente divulgación, el término “alcoxialquilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi. Los ejemplos no limitativos de grupo alcoxialquilo incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoximetilo, isopropoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, butoximetilo, *terc*-butoximetilo, isobutoximetilo, *sec*-butoximetilo y pentiloximetilo.

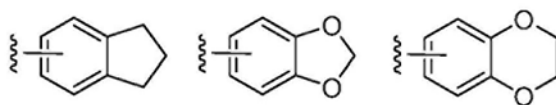
Para los fines de la presente divulgación, el término “heteroalquilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada estable que contiene de 1 a 10, es decir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, átomos de carbono y al menos dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de entre O, N, o S, donde: 1) el átomo o los átomos de nitrógeno y el átomo o los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados; y/o 2) el átomo o los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los heteroátomos pueden disponerse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en que el grupo heteroalquilo esté enlazado con el resto de la molécula. En una realización, el grupo heteroalquilo contiene dos átomos de oxígeno. Los ejemplos no limitativos de grupo heteroalquilo incluyen -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>.

Para los fines de la presente divulgación, el término “halogenoalcoxi”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un halogenoalquilo enlazado con un átomo de oxígeno terminal. Los ejemplos no limitativos de grupo halogenoalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

Para los fines de la presente divulgación, el término “arilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de seis a catorce, es decir, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14, átomos de carbono (es decir, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>). Los ejemplos no limitativos de grupo arilo incluyen los grupos fenilo (abreviado como “Ph”), naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azuleno, bifenilo, bifenileno y fluorenilo. En una realización, el grupo arilo se elige de fenilo o naftilo.

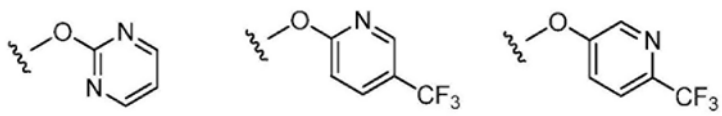
Para los fines de la presente divulgación, el término “arilo opcionalmente sustituido”, utilizado en el presente documento solo o como parte de otro grupo, significa que el arilo antes definido no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes independientemente elegidos de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, (cicloalquilamino)alquilo, (halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo o (heteroaril)alquilo. En una realización, el arilo opcionalmente sustituido es un fenilo opcionalmente sustituido. En una realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene cuatro sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene tres sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene dos sustituyentes. En otra realización, el fenilo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. Los ejemplos no limitativos de grupo arilo sustituido incluyen 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-metilo, 3-metoxifenilo, 2-etilo, 3-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,5-dimetoxi, 4-metilfenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo y 3-cloro-4-fluorofenilo. El término arilo opcionalmente sustituido pretende incluir grupos que tienen anillos de cicloalquilo opcionalmente sustituido fusionado y de heterociclo opcionalmente

sustituido fusionado. Los ejemplos incluyen



5 Para los fines de la presente divulgación, el término “ariloxi”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un arilo opcionalmente sustituido enlazado con un átomo de oxígeno terminal. Un ejemplo no limitativo de grupo ariloxi es PhO-.

10 Para los fines de la presente divulgación, el término “heteroariloxi”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un heteroarilo opcionalmente sustituido enlazado con un átomo de oxígeno terminal. Los ejemplos no limitativos de grupo heteroariloxi incluyen:



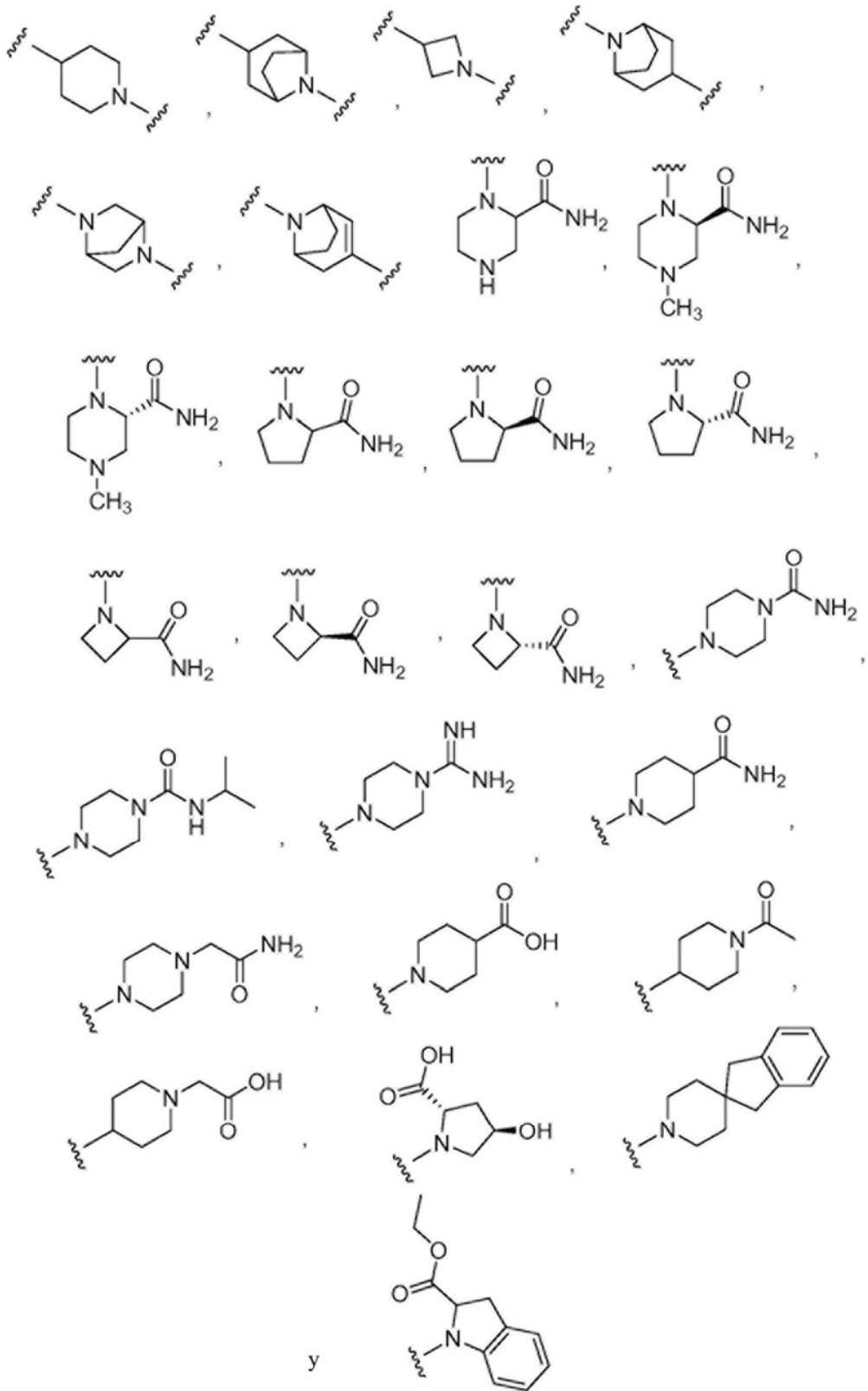
15 Para los fines de la presente divulgación, el término “aralquilo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo aralquilo enlazado con un átomo de oxígeno terminal. Un ejemplo no limitativo de grupo aralquilo es PhCH<sub>2</sub>O-.

20 Para los fines de la presente divulgación, el término “heteroarilo” o “heteroaromático” hace referencia a sistemas de anillo aromático monocíclico y bicíclico que tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de anillo (es decir, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>) y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente elegidos de oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, el heteroarilo tiene tres heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene dos heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene un heteroátomo. En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo C<sub>5</sub>. En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo C<sub>6</sub>. Los ejemplos no limitativos de grupo heteroarilo incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4*aH*-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo. En una realización, el heteroarilo se elige de tienilo (p. ej., tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (p. ej., 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (p. ej., 1*H*-pirrol-2-ilo y 1*H*-pirrol-3-ilo), imidazolilo (p. ej., 2*H*-imidazol-2-ilo y 2*H*-imidazol-4-ilo), pirazolilo (p. ej., 1*H*-pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-4-ilo y 1*H*-pirazol-5-ilo), piridilo (p. ej., piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (p. ej., pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (p. ej., tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (p. ej., isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo), oxazolilo (p. ej., oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo) e isoxazolilo (p. ej., isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo). El término “heteroarilo” pretende incluir también los posibles N-óxidos. Los ejemplos de N-óxidos incluyen N-óxido de piridilo y similares.

40 Para los fines de la presente divulgación, el término “heteroarilo opcionalmente sustituido”, utilizado solo o como parte de otro grupo, significa que el heteroarilo antes definido no está sustituido o está sustituido con de uno a cuatro sustituyentes, p. ej., uno o dos sustituyentes, independientemente elegidos de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo y (heteroaril)alquilo. En una realización, el heteroarilo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. En una realización, el opcionalmente sustituido es un piridilo opcionalmente sustituido, es decir 2-, 3- o 4-piridilo. Puede estar sustituido cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. En otra realización, el heteroarilo opcionalmente sustituido es un indol opcionalmente sustituido.

50 Para los fines de la presente divulgación, el término “heterociclo”, utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a grupos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (p. ej., que contienen uno o dos enlaces dobles) que contienen uno, dos o tres anillos que tienen de tres a catorce miembros de anillo (es decir, un heterociclo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros) y al menos un heteroátomo. Cada heteroátomo se selecciona

- independientemente del grupo consistente en átomos de oxígeno, azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona, y/o nitrógeno, que pueden estar cuaternizados. El término "heterociclo" pretende incluir grupos ureido cíclicos tales como 2-imidazolidinona y grupos amida cíclicos tales como  $\beta$ -lactama,  $\gamma$ -lactama,  $\delta$ -lactama y  $\epsilon$ -lactama. El término "heterociclo" pretende incluir también grupos que tienen grupos arilo opcionalmente sustituidos fusionados, p. ej., indolinilo. En una realización, el grupo heterociclo se elige de un grupo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene un anillo y uno o dos átomos de oxígeno y/o nitrógeno. El heterociclo puede estar opcionalmente ligado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los ejemplos no limitativos de grupo heterociclo incluyen 2-oxopirrolidin-3-ilo, 2-imidazolidinona, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo e indolinilo.
- 5
- 10 Para los fines de la presente divulgación, el término "heterociclo opcionalmente sustituido", utilizado en el presente documento solo o como parte de otro grupo, significa que el heterociclo antes definido no está sustituido o está sustituido con de uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureido, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo, (heteroaril)alquilo y similares. La sustitución puede aparecer en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible, y puede formar un espirociclo. Los ejemplos no limitativos de grupo heterociclo opcionalmente sustituido incluyen:
- 15
- 20



Preferentemente, el término "heterociclo opcionalmente sustituido" cubre también un heterociclo que está sustituido con de uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de los sustituyentes enumerados

anteriormente, incluyendo además un grupo benzo fusionado, donde el grupo benzo está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, e incluyendo además oxo (=O).

5 Para los fines de la presente divulgación, el término "amino", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a  $-NH_2$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "alquilamino", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a  $-NHR^{15}$ , donde  $R^{15}$  es alquilo.

10 Para los fines de la presente divulgación, el término "dialquilamino", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a  $-NR^{16a}R^{16b}$ , donde  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  son cada uno independientemente alquilo o  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  se toman conjuntamente formando un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros.

15 Para los fines de la presente divulgación, el término "hidroxialquilamino", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a  $-NHR^{17}$ , donde  $R^{17}$  es hidroxialquilo.

Para los fines de la presente divulgación, el término "arilamino", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a  $-NR^{18a}R^{18b}$ , donde  $R^{18a}$  es arilo opcionalmente sustituido y  $R^{18b}$  es hidrógeno o alquilo.

20 Para los fines de la presente divulgación, el término "cicloalquilamino", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a  $-NR^{19a}R^{19b}$ , donde  $R^{19a}$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido y  $R^{19b}$  es hidrógeno o alquilo.

Para los fines de la presente divulgación, el término "heteroarilamino", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a  $-NR^{20a}R^{20b}$  donde  $R^{20a}$  es heteroarilo opcionalmente sustituido y  $R^{20b}$  es hidrógeno o alquilo.

25 Para los fines de la presente divulgación, el término "heterocicloamino", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a  $-NR^{21a}R^{21b}$  donde  $R^{21a}$  es heterociclo opcionalmente sustituido y  $R^{21b}$  es hidrógeno o alquilo.

30 Para los fines de la presente divulgación, el término "(amino)alquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino. Los ejemplos no limitativos de grupo aminoalquilo incluyen  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$  y similares.

35 Para los fines de la presente divulgación, el término "diaminoalquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con dos grupos amino. Un ejemplo no limitativo de diaminoalquilo incluye  $-CH_2CH(NH_2)CH_2CH_2NH_2$ .

40 Para los fines de la presente divulgación, el término "(alquilamino)alquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo alquilamino. Un ejemplo no limitativo de grupo (alquilamino)alquilo es  $-CH_2CH_2N(H)CH_3$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "(dialquilamino)alquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino. Un ejemplo no limitativo de grupo (dialquilamino)alquilo es  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ .

45 Para los fines de la presente divulgación, el término "(cicloalquilamino)alquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilamino. Los ejemplos no limitativos de grupo (cicloalquilamino)alquilo incluyen  $-CH_2N(H)$ ciclopropilo,  $-CH_2N(H)$ ciclobutilo y  $-CH_2N(H)$ ciclohexilo.

50 Para los fines de la presente divulgación, el término "(halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los ejemplos no limitativos de grupo (halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo incluyen  $-CH_2OCH_2CF_3$  y  $-CH_2OCF_3$ .

55 Para los fines de la presente divulgación, el término "(ciano)alquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos ciano, p. ej.,  $-CN$ . Los ejemplos no limitativos de grupo (ciano)alquilo incluyen  $-CH_2CH_2CN$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CN$  y  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$ .

60 Para los fines de la presente divulgación, el término "carboxamido", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un radical de fórmula  $-C(=O)NR^{24a}R^{24b}$ , donde  $R^{24a}$  y  $R^{24b}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o  $R^{24a}$  y  $R^{24b}$  tomados junto con el nitrógeno al que están enlazados forman un grupo heterociclo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. En una realización,  $R^{24a}$  y  $R^{24b}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitativos de grupo carboxamido incluyen  $-CONH_2$ ,  $-CON(H)CH_3$ ,  $CON(CH_3)_2$  y  $CON(H)Ph$ .



Para los fines de la presente divulgación, el término "(carboxamido)alquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo carboxamido. Los ejemplos no limitativos de grupo (carboxamido)alquilo incluyen  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{H})\text{CH}_3\text{-CONH}_2$  y  $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "sulfonamido", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un radical de fórmula  $-\text{SO}_2\text{NR}^{23a}\text{R}^{23b}$ , donde  $\text{R}^{23a}$  y  $\text{R}^{23b}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, o  $\text{R}^{23a}$  y  $\text{R}^{23b}$  tomados junto con el nitrógeno al que están enlazados forman un grupo heterociclo de 3 a 8 miembros. Los ejemplos no limitativos de grupo sulfonamido incluyen  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$  y  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "alquilcarbonilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo carbonilo, es decir,  $-\text{C}(=\text{O})-$ , sustituido con un grupo alquilo. Un ejemplo no limitativo de grupo alquilcarbonilo es  $-\text{COCH}_3$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "arilcarbonilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo carbonilo, es decir,  $-\text{C}(=\text{O})-$ , sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo no limitativo de grupo arilcarbonilo es  $-\text{COPh}$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "alquilsulfonilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo sulfonilo, es decir  $-\text{SO}_2-$ , sustituido con cualquiera de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos anteriormente mencionados. Un ejemplo no limitativo de grupo alquilsulfonilo es  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "arilsulfonilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo sulfonilo, es decir  $-\text{SO}_2-$ , sustituido con cualquiera de los grupos arilo opcionalmente sustituidos anteriormente mencionados. Un ejemplo no limitativo de grupo arilsulfonilo es  $-\text{SO}_2\text{Ph}$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "mercaptoalquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a cualquiera de los grupos alquilo anteriormente mencionados sustituidos con un grupo  $-\text{SH}$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "carboxi", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un radical de fórmula  $-\text{COOH}$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "carboxialquilo" utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a cualquiera de los grupos alquilo anteriormente mencionados sustituidos con un  $-\text{COOH}$ . Un ejemplo no limitativo de grupo carboxialquilo es  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "alcoxicarbonilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo carbonilo, es decir  $-\text{C}(=\text{O})-$ , sustituido con un grupo alcoxi. Son ejemplos no limitativos de grupo alcoxicarbonilo  $-\text{CO}_2\text{Me}$  y  $-\text{CO}_2\text{Et}$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "aralquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo opcionalmente sustituidos. En una realización, el grupo aralquilo es un alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitativos de grupo aralquilo incluyen bencilo, fenetilo,  $-\text{CHPh}_2$  y  $-\text{CH}(\text{4-F-Ph})_2$ .

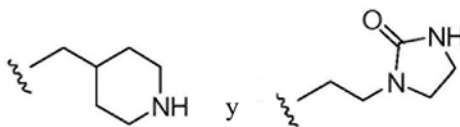
Para los fines de la presente divulgación, el término "ureido", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un radical de fórmula  $-\text{NR}^{22a}\text{-C}(=\text{O})\text{-NR}^{22b}\text{R}^{22c}$ , donde  $\text{R}^{22a}$  es hidrógeno, alquilo, o arilo opcionalmente sustituido, y  $\text{R}^{22b}$  y  $\text{R}^{22c}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o arilo opcionalmente sustituido, o  $\text{R}^{22b}$  y  $\text{R}^{22c}$  tomados junto con el nitrógeno al que están enlazados forman un grupo heterociclo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. Los ejemplos no limitativos de grupo ureido incluyen  $-\text{NH-C}(\text{C}=\text{O})\text{-NH}_2$  y  $-\text{NH-C}(\text{C}=\text{O})\text{-NHCH}_3$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "guanidino" utilizado solo o como parte de otro grupo hace referencia a un radical de fórmula  $-\text{NR}^{25a}\text{-C}(=\text{NR}^{25b})\text{-NR}^{25c}$ , donde  $\text{R}^{25a}$ ,  $\text{R}^{25b}$  y  $\text{R}^{25c}$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o arilo opcionalmente sustituido, y  $\text{R}^{25b}$  es hidrógeno, alquilo, ciano, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo, carboxamido o sulfonamido. Los ejemplos no limitativos de grupo guanidino incluyen  $-\text{NH-C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ ,  $-\text{NH-C}(=\text{NCN})\text{-NH}_2$ ,  $-\text{NH-C}(=\text{NH})\text{NHCH}_3$  y similares.

Para los fines de la presente divulgación, el término "azido", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un radical de fórmula  $-\text{N}_3$ .

Para los fines de la presente divulgación, el término "(heterociclo)alquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo,

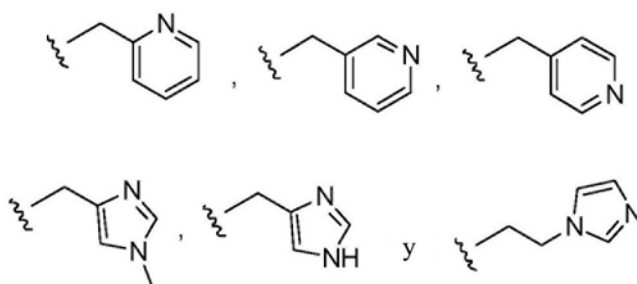
hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclo opcionalmente sustituidos. En una realización, el (heterociclo)alquilo es un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un grupo heterociclo opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitativos de grupo (heterociclo)alquilo incluyen:



5

Para los fines de la presente divulgación, el término "(heteroaril)alquilo", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos. En una realización, el grupo (heteroaril)alquilo es un alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos no limitativos de grupo (heteroaril)alquilo incluyen:

10



Para los fines de la presente divulgación, el término "alquilcarbonilamino", utilizado solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo alquilcarbonilo enlazado con un amino. Un ejemplo no limitativo de grupo alquilcarbonilamino es -NHCOCH<sub>3</sub>.

15

La presente divulgación engloba cualquiera de los Compuestos de la Divulgación que esté isotópicamente marcado (es decir, radiomarcado) por tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F y <sup>36</sup>Cl, respectivamente, p. ej., <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C y <sup>14</sup>C. Los Compuestos de la Divulgación marcados isotópicamente pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la materia.

20

La presente divulgación engloba Compuestos de la Divulgación radiomarcados con <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C o <sup>14</sup>C y el uso de cualquiera de tales compuestos como radioligandos por su capacidad de unirse al canal de sodio. Por ejemplo, es un uso de los compuestos marcados de la presente divulgación la caracterización de la unión específica del receptor. Otro uso de un Compuesto de la Divulgación marcado es una alternativa al ensayo animal para la evaluación de las relaciones de estructura-actividad. Por ejemplo, el ensayo de receptor puede practicarse a una concentración fija de un Compuesto de la Divulgación marcado y a concentraciones crecientes de un compuesto de prueba en un ensayo de competición. Por ejemplo, puede prepararse un Compuesto de la Divulgación tritido introduciendo tritio en el compuesto particular, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este procedimiento puede incluir hacer reaccionar un precursor adecuadamente sustituido con halógeno del compuesto con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Pueden encontrarse otros procedimientos adecuados para preparar compuestos tritidos en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A)*, capítulo 6 (1987). Los compuestos marcados con <sup>14</sup>C pueden prepararse empleando materiales de partida que tengan carbono <sup>14</sup>C.

25

30

35

Algunos de los Compuestos de la Divulgación pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar por tanto a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente divulgación pretende englobar el uso de todas estas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Los enantiómeros individuales pueden separarse de acuerdo con procedimientos conocidos en la materia en vista de la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. También se pretenden englobar todos los tautómeros por la presente divulgación.

40

45

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros

de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

El término “centro quiral” hace referencia a un átomo de carbono al que están enlazados cuatro grupos diferentes.

Los términos “enantiómero” y “enantiomérico” hacen referencia a una molécula que no puede superponerse sobre su imagen especular y por ello es ópticamente activa, donde el enantiómero rota el plano de la luz polarizada en una dirección y su compuesto de imagen especular rota el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta.

El término “racémico” hace referencia a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y cuya mezcla es ópticamente inactiva.

El término “resolución” hace referencia a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Los términos “uno” y “una” hacen referencia a uno o más.

Los términos “tratar”, “tratando” o “tratamiento” pretenden englobar la administración a un sujeto de un compuesto de la presente divulgación con los fines de mejora o cura, incluyendo tratamiento preventivo y paliativo. En una realización, los términos “tratar”, “tratando” o “tratamiento” pretenden englobar la administración a un sujeto de un compuesto de la presente divulgación con fines de mejora o cura.

El término “aproximadamente”, cuando se usa en el presente documento en relación con una cantidad medida, hace referencia a las variaciones normales en esa cantidad medida, como puede esperar el especialista en la materia que realiza la medición ejerciendo un nivel de cuidado proporcional al objetivo de la medición y a la precisión del equipo de medición.

La presente divulgación engloba la preparación y uso de sales de los Compuestos de la Divulgación, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de adición de base inorgánicas y orgánicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácido inorgánicas tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales de ácido orgánicas tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales de aminoácido tales como arginato, asparaginato, glutamato y similares.

Las sales de adición de ácido pueden formarse mezclando una solución del Compuesto de la Divulgación particular con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético o similares. Las sales básicas pueden formarse mezclando una solución del compuesto de la presente divulgación con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

La presente divulgación engloba la preparación y uso de solvatos de los Compuestos de la Divulgación. Los solvatos típicamente no alteran significativamente la actividad fisiológica ni la toxicidad de los compuestos, y como tales pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término “solvato” cuando se usa en el presente documento es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente divulgación con una molécula de disolvente tal como, p. ej., un disolvato, monosolvato o hemisolvato, en que la relación entre la molécula de disolvente y el compuesto de la presente divulgación es de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2, respectivamente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato puede aislarse, tal como cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina de un sólido cristalino. Por tanto, “solvato” engloba tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los Compuestos de la Divulgación pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol y similares, y se pretende que la divulgación incluya tanto las formas solvatadas como no solvatadas de los Compuestos de la Divulgación. Es un tipo de solvato un hidrato. Un “hidrato” se refiere a un subgrupo particular de solvatos en que la molécula de disolvente es agua. Los solvatos pueden funcionar típicamente como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en la materia. Véase, por ejemplo, M. Caira *et al*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3): 601-611 (2004), que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. Se describe

una preparación similar de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares en E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1): Artículo 12 (2004) y A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.* 603-604 (2001). Un proceso típico no limitativo de preparación de un solvato implicaría disolver un Compuesto de la Divulgación en un disolvente deseado (orgánico, agua o una mezcla de los mismos) a temperaturas superiores a 20 °C a aproximadamente 25 °C, enfriar luego la solución a una velocidad suficiente para formar cristales y aislar los cristales mediante procedimientos conocidos, p. ej., filtración. Pueden usarse técnicas analíticas tales como espectroscopía infrarroja para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

Puesto que los Compuestos de la Divulgación son bloqueantes de canales de sodio (Na<sup>+</sup>), puede tratarse una serie de enfermedades y afecciones mediadas por el flujo de entrada del ión sodio empleando estos compuestos. La presente divulgación está por tanto dirigida en general a un procedimiento para tratar un trastorno sensible al bloqueo de los canales de sodio en un animal que padece, o que está en riesgo de padecer, dicho trastorno, comprendiendo dicho procedimiento administrar al animal una cantidad efectiva de uno o más Compuestos de la Divulgación.

La presente divulgación se dirige además a un procedimiento de modulación de los canales de sodio en un animal que lo necesite, comprendiendo dicho procedimiento administrar al animal una cantidad efectiva moduladora de al menos un Compuesto de la Divulgación.

Más específicamente, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor (p. ej., dolor agudo, dolor crónico que incluye, pero sin limitación, dolor neuropático, dolor posoperatorio y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), un trastorno neurodegenerativo (p. ej., enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de Parkinson), migraña, depresión maníaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca, o para proporcionar anestesia local. En una realización, la divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento del dolor. En otra realización, el tipo de dolor es dolor crónico. En otra realización, el tipo de dolor es dolor neuropático. En otra realización, el tipo de dolor es dolor posoperatorio. En otra realización, el tipo de dolor es dolor inflamatorio. En otra realización, el tipo de dolor es dolor quirúrgico. En otra realización, el tipo de dolor es dolor agudo. En otra realización, el tratamiento del dolor (p. ej., dolor crónico tal como dolor neuropático, dolor posoperatorio o dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor quirúrgico) es preventivo. En otra realización, el tratamiento del dolor es paliativo. En cada caso, tal procedimiento de tratamiento requiere la administración a un animal que necesite tal tratamiento una cantidad de un Compuesto de la Divulgación que sea terapéuticamente efectiva para conseguir dicho tratamiento. En una realización, la cantidad de tal compuesto es la cantidad que es efectiva para bloquear canales de sodio *in vitro*. En una realización, la cantidad de tal compuesto es la cantidad que es efectiva para bloquear canales de sodio *in vivo*.

El dolor crónico incluye, pero sin limitación, dolor inflamatorio, dolor posoperatorio, dolor de cáncer, dolor de artrosis asociado a cáncer metastásico, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética y posherpética aguda, neuropatía diabética, causalgia, avulsión del plexo braquial, neuralgia occipital, distrofia simpática refleja, fibromialgia, gota, dolor del miembro fantasma, dolor de quemadura y otras formas de neuralgia, síndromes de dolor neuropático e idiopático.

El dolor somático crónico es generalmente el resultado de respuestas inflamatorias frente a una lesión de tejido tal como atrapamiento nervioso, procedimientos quirúrgicos, cáncer o artritis (Brower, *Nature Biotechnology* 18: 387-391 (2000)).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares activados en respuesta a una lesión del tejido o la presencia de sustancias extrañas (Levine, *Inflammatory Pain, In: Textbook of Pain*, Wall and Melzack eds., 3ª ed., 1994). La inflamación aparece a menudo en el sitio del tejido lesionado, o material extraño, y contribuye al proceso de reparación y curación de tejido. Los signos fundamentales de la inflamación incluyen eritema (enrojecimiento), calor, edema (hinchamiento), dolor y pérdida de funcionamiento (*ibid.*). La mayoría de los pacientes con dolor inflamatorio no experimentan dolor continuamente, sino que experimentan un dolor potenciado cuando se mueve o toca el sitio inflamado. El dolor inflamatorio incluye, pero sin limitación, el asociado a artrosis y artritis reumatoide.

El dolor neuropático crónico es un estado patológico heterogéneo con una etiología incierta. En el dolor neuropático crónico, el dolor puede estar mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor surge generalmente por lesión del tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado a lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, dolor fantasma, causalgia y distrofia simpática refleja y dolor de la parte baja de la espalda. El dolor crónico es diferente del dolor agudo en que los pacientes padecen sensaciones de dolor anormales que pueden describirse como dolor espontáneo, quemazón superficial continua y/o dolor sordo profundo. El dolor puede provocarse por hiperalgesia por calor, frío y mecánica o por

alodinia por calor, frío o mecánica.

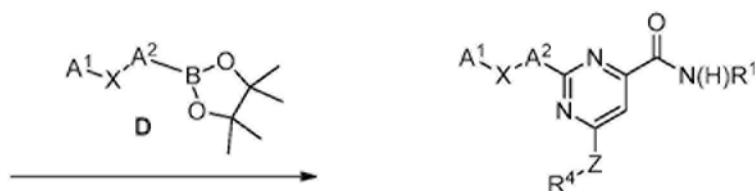
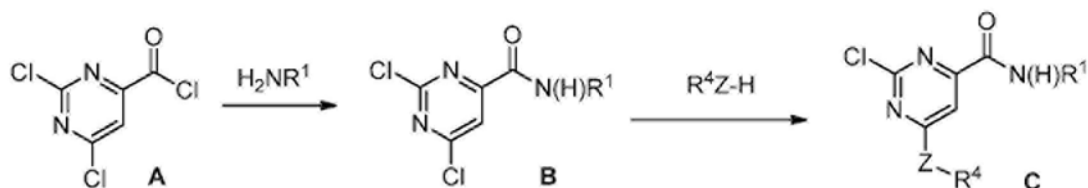
El dolor neuropático puede causarse por lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero sin limitación, dolor de traumatismo nervioso periférico, infección por herpesvirus, diabetes sacarina, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembro y vasculitis. El dolor neuropático está también causado por daño nervioso por alcoholismo crónico, infección por el virus de inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia o deficiencias vitamínicas. La apoplejía (espinal o cerebral) y la lesión de la médula espinal pueden inducir también dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer es el resultado de la compresión por crecimiento tumoral de los nervios adyacentes, cerebro o médula espinal. Además, los tratamientos del cáncer, incluyendo quimioterapia y radioterapia, pueden causar también lesión nerviosa. El dolor neuropático incluye, pero sin limitación, dolor causado por lesión nerviosa tal como, por ejemplo, el dolor que padecen los diabéticos.

La presente divulgación está también dirigida al uso de un Compuesto de la Divulgación en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno sensible al bloqueo de los canales de sodio (p. ej., cualquiera de los trastornos enumerados anteriormente) en un animal que padece dicho trastorno.

### Síntesis general de los compuestos

Los Compuestos de la Divulgación se preparan usando procedimientos conocidos por los especialistas en la materia en vista de esta divulgación. Por ejemplo, los Compuestos de la Divulgación pueden prepararse de acuerdo con los Esquemas Generales 1-10.

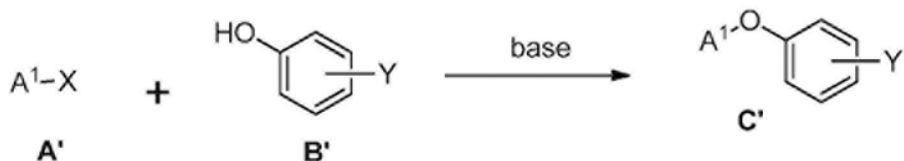
Esquema General 1



Fórmula II  
(donde  $W^2$  es N,  $W^3$  es CH  
y E es N(H)R<sup>1</sup>)

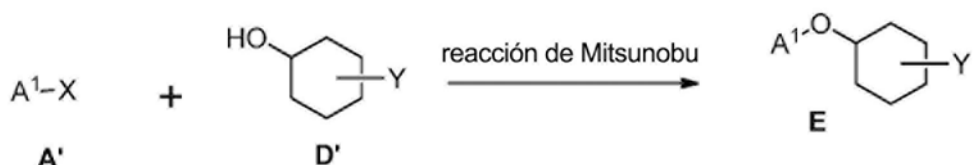
Brevemente, se hace reaccionar cloruro de 2,6-dicloropirimidin-4-carbonilo (compuesto **A**) con una amina,  $H_2NR^1$ , dando 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida, el compuesto **B**. Se hace reaccionar el compuesto **B** con  $R^4Z-H$ , p. ej., (S)-2-aminopropanoato de metilo, (S)-2-aminopropanamida, (S)-3-amino-2-hidroxiopropanoato de metilo, (S)-2-hidroxiopropanoato de etilo, dando el compuesto **C**. Se hace reaccionar el compuesto **C** con un dioxaborolano (compuesto **D**), dando un compuesto que tiene la Fórmula II o II(A), donde  $W^2$  es N,  $W^3$  es CH y E es N(H)R<sup>1</sup>. Se preparan compuestos de Fórmula II o II(A), donde  $W^3$  es N,  $W^2$  es CH y E es N(H)R<sup>1</sup> de forma similar, partiendo de cloruro de 4,6-dicloropirimidin-2-carbonilo.

Esquema General 2



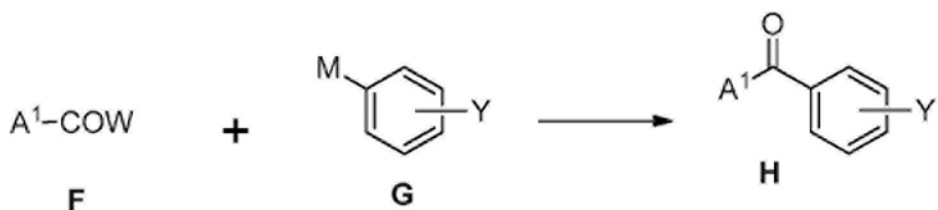
5 Brevemente, se convierte el compuesto **A'**, donde  $A^1$  es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido o aralquilo y X es halógeno, mesilato, tosilato u otro grupo saliente adecuado, en el compuesto **C'** mediante reacción con un fenol adecuado tal como el compuesto **B'**, donde Y es un halógeno, en presencia de una base adecuada tal como  $Cs_2CO_3$  en un disolvente adecuado tal como DMP.

Esquema General 3



10 Brevemente, se convierte el compuesto **A'** en el compuesto **E** mediante reacción con el compuesto **D'**, donde Y es un halógeno, en condiciones de Mitsunobu (p. ej., Hughes, D.L. *Org. Prep.* 1996, 28, 127) usando reactivos adecuados tales como  $(Ph)_3P$  y DIAD en un disolvente adecuado tal como THF.

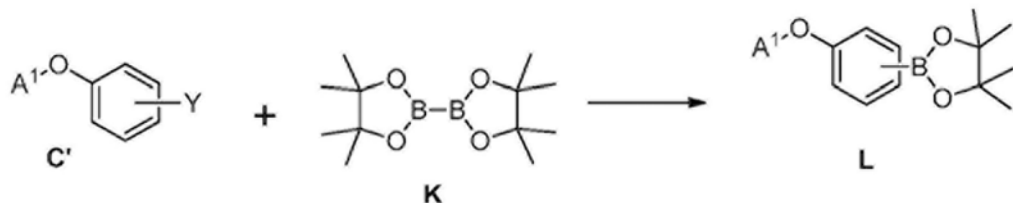
Esquema General 4



15 Brevemente, se hace reaccionar el compuesto **F**, donde W es un grupo saliente adecuado tal como OMe, Cl o  $NMe(OMe)$ , con un organometálico adecuado, el compuesto **G**, donde M es un metal adecuado tal como magnesio o litio e Y es un halógeno, en un disolvente adecuado tal como THF, dando el compuesto **H**.

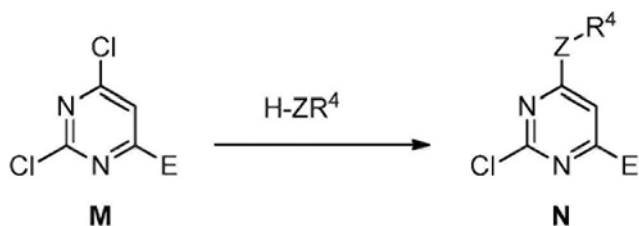
20

Esquema General 5



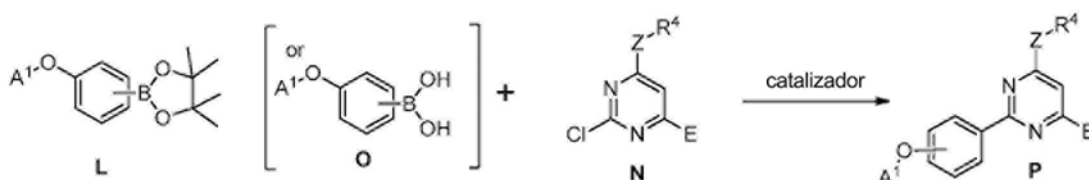
25 Brevemente, se convierte el compuesto **C'** en el compuesto **L** mediante reacción con un reactivo de boro adecuado tal como el compuesto **K** en presencia de un catalizador adecuado tal como  $Pd(dppf)Cl_2$  en presencia de una base adecuada tal como  $Na_2CO_3$  en un disolvente adecuado tal como dioxano. Los compuestos **E** y **H** pueden hacerse reaccionar con un reactivo de boro adecuado de forma similar.

Esquema General 6



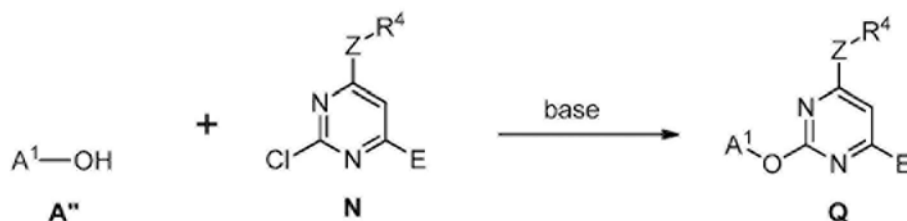
- 5 Brevemente, se convierte el compuesto **M** en el compuesto **N**, donde Z es -N(H)- u -O-, mediante reacción con una amina adecuada, p. ej.,  $\text{H}_2\text{NR}^4$ , o alcohol, p. ej.,  $\text{HOR}^4$ , en presencia de una base adecuada tal como DIPEA en un disolvente adecuado tal como DCM.

Esquema General 7



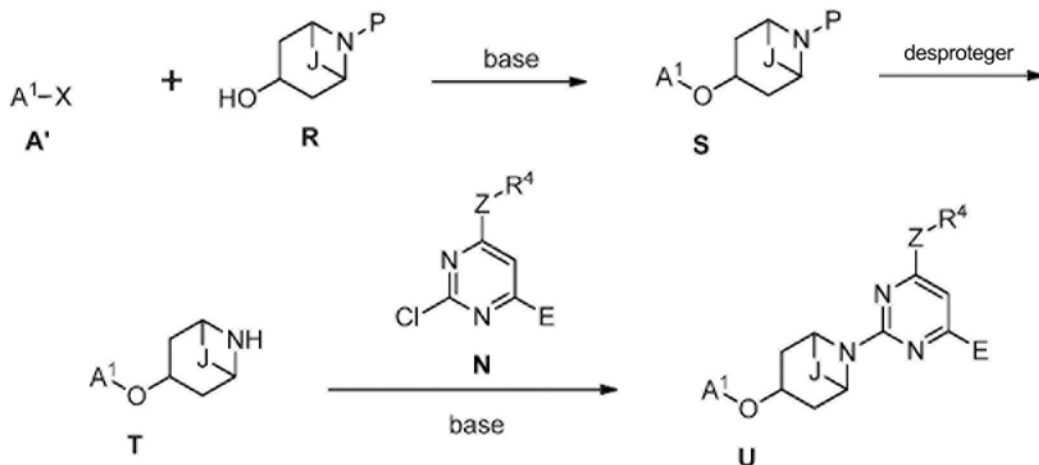
- 10 Brevemente, se convierte el compuesto **N** en el compuesto **P** mediante reacción con un reactivo de boro adecuado tal como los compuestos **L** u **O** en presencia de un catalizador adecuado tal como  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  en presencia de una base adecuada tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en un disolvente adecuado tal como dioxano.

Esquema General 8



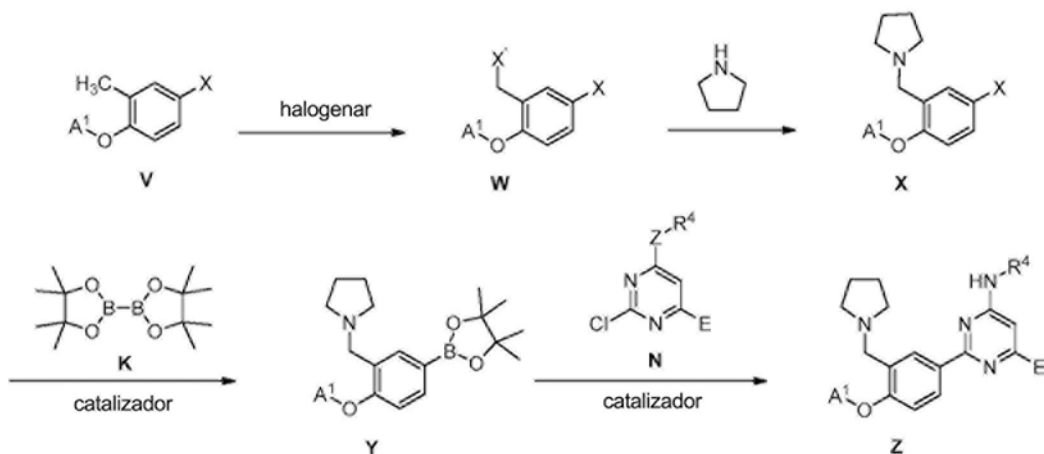
- 15 Brevemente, se acopla el compuesto **A''** con el compuesto **N** en presencia de una base adecuada tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en un disolvente adecuado tal como DMF, dando el compuesto **Q**.

## Esquema General 9



Brevemente, se acopla el compuesto **A'** con el compuesto **R**, donde J está ausente o es un ligamiento alquilo, p. ej., -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, etc., y P es un grupo protector de amina, en presencia de una base adecuada tal como NaH en un disolvente adecuado tal como DMF, dando el compuesto **S**. Se consigue la retirada del grupo protector en el compuesto **S** de acuerdo con el procedimiento bibliográfico (p. ej., Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, NY, 1981), dando el compuesto **T** que se acopla con el compuesto **N** en presencia de una base adecuada tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente adecuado tal como DMF, dando el compuesto **U**.

## Esquema General 10



Brevemente, se halogena el compuesto **V**, donde X es halógeno, mediante tratamiento con un reactivo halogenante adecuado tal como NBS en presencia de un catalizador radicalico tal como peróxido de benzoilo en un disolvente adecuado tal como tetracloruro de carbono, dando el compuesto **W**, que se hace reaccionar con una amina, p. ej., pirrolidina, en presencia de una base adecuada tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente adecuado tal como ACN, dando el compuesto **X**. Se convierte el compuesto **X** en el compuesto **Y** mediante reacción con un reactivo de boro adecuado tal como el compuesto **K** en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> en presencia de una base adecuada tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente adecuado tal como dioxano. Se acopla entonces el compuesto **Y** con el compuesto **N** en presencia de una base adecuada tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente adecuado tal como DMF, dando el compuesto **Z**.

## Ensayo de compuestos



Se valoró en los Compuestos de la Divulgación mediante ensayos de movilización de sodio y/o electrofisiológicos la actividad bloqueante de canal de sodio. Un aspecto de la presente divulgación está basado en el uso de los Compuestos de la Divulgación como bloqueantes de canal de sodio. Basándose en esta propiedad, los Compuestos de la Divulgación se consideran útiles en el tratamiento de una afección o trastorno sensible al bloqueo de los canales iónicos de sodio, p. ej., apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, epilepsia general con convulsiones febriles, epilepsia mioclónica grave en la infancia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, distonía, temblor, retardo mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (p. ej., enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento, arritmia cardíaca, o para proporcionar anestesia local. Se espera también que los Compuestos de la Divulgación sean efectivos en el tratamiento del dolor, p. ej., dolor agudo, dolor crónico que incluye, pero sin limitación, dolor neuropático, dolor posoperatorio y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico.

Más específicamente, la presente divulgación está dirigida a los Compuestos de la Divulgación que son bloqueantes de canales de sodio. De acuerdo con la presente divulgación, aquellos compuestos que tienen propiedades bloqueantes de canal de sodio útiles exhiben una  $CI_{50}$  para  $Na_v1.1$ ,  $Na_v1.2$ ,  $Na_v1.3$ ,  $Na_v1.4$ ,  $Na_v1.5$ ,  $Na_v1.6$ ,  $Na_v1.7$ ,  $Na_v1.8$  y/o  $Na_v1.9$  de aproximadamente 100  $\mu M$  o menos, p. ej., aproximadamente 50  $\mu M$  o menos, aproximadamente 25  $\mu M$  o menos, aproximadamente 10  $\mu M$  o menos, aproximadamente 5  $\mu M$  o menos, o aproximadamente 1  $\mu M$  o menos, en ensayos de movilización de sodio y/o electrofisiológicos. En ciertas realizaciones, los Compuestos de la Divulgación exhiben una  $CI_{50}$  para  $Na_v1.7$  de 100  $\mu M$  o menos, aproximadamente 50  $\mu M$  o menos, aproximadamente 25  $\mu M$  o menos, aproximadamente 10  $\mu M$  o menos, aproximadamente 5  $\mu M$  o menos, aproximadamente 1  $\mu M$  o menos, aproximadamente 0,5  $\mu M$  o menos, aproximadamente 0,1  $\mu M$  o menos, aproximadamente 0,05  $\mu M$  o menos o aproximadamente 0,01  $\mu M$  o menos. En los Compuestos de la Divulgación puede probarse su actividad bloqueante de canal de  $Na^+$  usando procedimientos conocidos en la materia y mediante los siguientes ensayos de imagenología de fluorescencia y electrofisiológicos *in vitro* y/o ensayos *in vivo*.

En una realización, los Compuestos de la Divulgación demuestran una penetración sustancialmente nula a través de la barrera hematoencefálica del SNC en un mamífero. Se hace referencia a tales compuestos como "restringidos periféricamente" como medio para designar su selectividad de tejido de SNP frente a SNC.

En una realización, la relación de concentración de SNP:SNC de un Compuesto de la Divulgación restringido periféricamente es de aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 20:1, aproximadamente 30:1; aproximadamente 50:1; aproximadamente 100:1, aproximadamente 250:1, aproximadamente 500:1, aproximadamente 1000:1, aproximadamente 5000:1, aproximadamente 10.000:1 o más. En los Compuestos de la Divulgación puede probarse su capacidad de penetrar el sistema nervioso central usando procedimientos *in vitro* e *in vivo* conocidos en la materia.

#### 40 **Protocolos de ensayo *in vitro***

##### **Ensayos de FLIPR®**

*Línea celular de  $Na_v1.7$  recombinante:* Se practicaron ensayos *in vitro* en una línea celular recombinante que expresa ADNc que codifica la subunidad alfa ( $Na_v1.7$ , SCN9a, PN1, NE) de  $Na_v1.7$  humano (n.º de acceso NM\_002977). La línea celular se proporcionó por investigadores de la Universidad de Yale (Cummins *et al*, *J. Neurosci.* 18(23): 9607-9619 (1998)). Para la selección dominante de clones que expresan  $Na_v1.7$ , el plásmido de expresión coexpresaba el gen de resistencia a neomicina. Se construyó la línea celular en la línea celular de riñón embrionario humano, HEK293, bajo la influencia del promotor tardío principal de CMV, y se seleccionaron clones estables usando clonación por dilución limitante y selección por antibiótico con el análogo de neomicina G418. Las subunidades beta y gamma recombinantes no se introdujeron en esta línea celular. Pueden usarse también líneas celulares adicionales que expresan  $Na_v1.7$  recombinante clonado de otras especies, solo o en combinación con diversas subunidades beta, subunidades gamma o chaperonas.

*Líneas celulares no recombinantes que expresan  $Na_v1.7$  nativo:* Como alternativa, pueden practicarse ensayos *in vitro* en una línea celular que expresa  $Na_v1.7$  no recombinante nativo, tal como la línea celular híbrida de neuroblastoma de ratón ND7 x ganglio de raíz dorsal de rata (DRG) ND7/23, disponible en la European Cell Culture Collection (n.º de cat. 92090903, Salisbury, Wiltshire, Reino Unido). Los ensayos pueden practicarse también en otras líneas celulares que expresen  $Na_v1.7$  no recombinante nativo de diversas especies, o en cultivos de neuronas sensoriales recién obtenidas o conservadas, tales como células de ganglio de raíz dorsal (DRG), aisladas de diversas especies. Pueden practicarse también cribados primarios o contracribados de otros canales de sodio activados por voltaje, y pueden construirse las líneas celulares usando procedimientos conocidos en la materia,

adquirirse de colaboradores o establecimientos comerciales, y pueden expresar canales recombinantes o bien nativos. El contrarribado primario es por uno de los canales de sodio neuronales centrales, Na<sub>v</sub>1.2 (rB1a), expresado en células hospedadoras HEK293 (Ilyin *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 144: 801-812 (2005)). Se lleva a cabo el análisis del perfil farmacológico de estos contrarribados en condiciones similares a los ensayos de Na<sub>v</sub>1.7 primarios o alternativos descritos a continuación.

*Mantenimiento celular:* A menos que se señale otra cosa, los reactivos de cultivo celular se adquirieron en Mediatech de Herndon, VA. Las células Na<sub>v</sub>1.7/HEK293 recombinantes se cultivaron rutinariamente en un medio de crecimiento consistente en un medio esencial mínimo de Dulbecco que contenía un 10 % de suero fetal bovino (FBS, Hyclone, Thermo Fisher Scientific, Logan, UT), penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml, L-glutamina 2-4 mM y G418 500 mg/ml. Para líneas celulares no recombinantes naturales, se omitió el antibiótico selectivo y pueden aplicarse formulaciones de medios adicionales según sea necesario.

*Tampón de ensayo:* Se formuló el tampón de ensayo retirando 120 ml de una botella de 1 l de H<sub>2</sub>O<sub>d</sub> estéril reciente (Mediatech, Herndon, VA) y añadiendo 100 ml de 10X HBSS que no contiene Ca<sup>++</sup> ni Mg<sup>++</sup> (Gibco, Invitrogen, Grand Island, NY), seguido de 20 ml de Hepes 1,0 M, pH 7,3 (Fisher Scientific, BP299-100). El tampón final consistía en Hepes 20 mM, pH 7,3, CaCl<sub>2</sub> 1,261 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,493 mM, Mg(SO)<sub>4</sub> 0,407 mM, KCl 5,33 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,441 mM, NaCl 137 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,336 mM y D-glucosa 0,556 mM (Hanks *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 71: 196 (1949)), y la formulación sencilla era típicamente el tampón básico a lo largo del ensayo (es decir, todas las etapas de lavado y adición).

*Tinte CoroNa™ Green AM Na<sup>+</sup> para ensayo de fluorescencia primaria:* El indicador de fluorescencia usado en el ensayo de fluorescencia primaria era la versión de permeación celular de CoroNa™ Green (Invitrogen, Molecular Probes, Eugene, OR), un tinte que emite luz en el intervalo de fluorescencia (Harootunian *et al.*, *J. Biol. Chem.* 264(32): 19458-19467 (1989)). La intensidad de esta emisión, pero no el intervalo de longitud de onda, aumenta cuando el tinte se expone a iones Na<sup>+</sup>, a los que puede unirse con selectividad parcial. Se cargaron células que expresan Na<sub>v</sub>1.7 u otros canales de sodio con el tinte CoroNa™ Green inmediatamente antes del ensayo de fluorescencia, y se detectó entonces, después de estimulación con agonista, la movilización de iones Na<sup>+</sup> a medida que los iones Na<sup>+</sup> fluían del fluido extracelular al citoplasma a través de los poros de canal de sodio activados. Se almacenó el tinte en la oscuridad en forma de polvo liofilizado, y se disolvió entonces una alícuota inmediatamente antes del procedimiento de carga celular, de acuerdo con las instrucciones del fabricante, a una concentración madre de 10 mM en DMSO. Se diluyó luego en el tampón de ensayo a una solución de trabajo concentrada 4x, de modo que la concentración final del tinte en el tampón de carga celular fuera de 5 µM.

*Tinte de potencial de membrana para ensayos de fluorescencia alternativos:* Un indicador de fluorescencia que puede usarse en ensayos de fluorescencia alternativos es la versión azul del tinte de potencial de membrana (MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA), un tinte que detecta cambios en las moléculas después de un cambio en el potencial de membrana. Se espera un aumento de la fluorescencia si la estimulación de agonista provoca un cambio en el potencial de membrana. Se incuban células que expresan Na<sub>v</sub>1.7 u otros canales de sodio con el tinte de potencial de membrana 30-60 minutos antes del ensayo de fluorescencia. En el caso de la versión de preestimulación con KCl del ensayo, se lavan el tinte y todos los demás componentes inmediatamente antes del ensayo, y luego se reemplaza el tinte. En la versión que carece de preestimulación con KCl, el tinte permanece en las células y no se lava ni reemplaza. Se almacena el tinte en la oscuridad en forma de polvo liofilizado y se disuelve luego una alícuota en tampón de ensayo formando una solución madre concentrada 20x que puede usarse durante varias semanas.

*Agonistas:* En los ensayos de fluorescencia, se usaron dos agonistas en combinación, a saber 1) veratridina y 2) el veneno del escorpión amarillo, *Leiurus quinquestriatus hebraeus*. La veratridina es un alcaloide de molécula pequeña que facilita la captura de aberturas de canal al inhibir la inactivación, y el veneno de escorpión es una preparación natural que incluye toxinas peptídicas selectivas de diferentes subconjuntos de canales de sodio activados por voltaje. Estas toxinas de escorpión inhiben la inactivación rápida de sus canales diana asociados. Se prepararon soluciones madre de los agonistas a 40 mM en DMSO (veratridina) y 1 mg/ml en H<sub>2</sub>O<sub>d</sub> (veneno de escorpión), y se diluyeron luego para elaborar una solución madre 4x o 2x (dependiendo del ensayo particular) en tampón de ensayo, siendo la concentración final 100 µM (veratridina) y 10 µg/ml (veneno de escorpión). Se adquirieron ambos agonistas en Sigma Aldrich, St. Louis, MO.

*Compuestos de prueba:* Se disolvieron los compuestos de prueba en DMSO, procurando soluciones madre de 10 mM. Se diluyeron adicionalmente las soluciones madre usando DMSO en etapas de dilución en serie 1:3 con 10 puntos (10.000 µM, 3333 µM, 1111 µM, 370 µM, 123 µM, 41 µM, 14 µM, 4,6 µM, 1,5 µM y 0,5 µM). Se diluyeron las soluciones madre adicionalmente en tampón de ensayo (1:125) en forma de diluciones madre en serie 4x con una concentración de DMSO del 0,8 % ([DMSO] final, en el ensayo, a partir del componente de compuestos= 0,2 %), de modo que las concentraciones finales de compuestos en el ensayo fueran 20 µM, 6,7 µM, 2,2 µM, 0,74 µM,

- 0,25  $\mu\text{M}$  y 0,08  $\mu\text{M}$ , 0,03  $\mu\text{M}$ , 0,01  $\mu\text{M}$ , 0,003  $\mu\text{M}$  y 0,001  $\mu\text{M}$ . Si un artículo de prueba particular parecía ser especialmente potente, se ajustaba la curva de concentración, p. ej., a concentraciones 10 veces menores, para practicar la dosis y respuesta en un intervalo de concentración más relevante. Se añadieron diluciones de los compuestos durante la etapa de carga de tinte y preestimulación, y luego de nuevo durante el ensayo de fluorescencia, al inicio de la lectura cinética. Se añadieron diluciones de compuesto en filas duplicadas a lo largo de los 80 pocillos medios de la placa de 96 pocillos, mientras que los controles totalmente estimulados y totalmente inhibidos (positivos y negativos) se localizaban en los 4 pocillos laterales superiores y los 4 pocillos laterales inferiores, respectivamente, en los lados izquierdo y derecho de la placa de ensayo.
- 5
- 10 *Análisis de datos:* Se analizaron los datos de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la materia o usando el programa GraphPad<sup>®</sup> Prism, versión 4.0 o superior (disponible en GraphPad Software, San Diego, CA) para determinar el valor de  $\text{CI}_{50}$  para el artículo de prueba. Se evaluó al menos un compuesto de referencia patrón durante cada experimento.
- 15 *Ensayo de tinte de sodio FLIPR<sup>®</sup> o FLIPR<sup>TETRA</sup><sup>®</sup> con KCl y preincubación con artículo de prueba:* Se prepararon las células sembrando células HEK293 recombinantes u otras células hospedadoras que expresan la subunidad alfa de  $\text{Na}_v1.7$  recombinante o no recombinante nativa, sola o en combinación con diversas subunidades beta y gamma, a una densidad de ~40.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos negros de fondo transparente recubiertos con PDL. El ensayo puede adaptarse al formato de 384 pocillos o 1536 pocillos, si se desea, usando proporcionalmente menos células y menos medios. Se incubó luego la placa en medios de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, durante una noche a 37 °C al 5 % de  $\text{CO}_2$ , 95 % de humedad, en preparación para el ensayo. Para contrarribados de otros canales de sodio activados por voltaje, el procedimiento era muy similar, aunque las densidades óptimas de células, medios y componentes de ensayo posteriores pueden ajustarse para la línea celular o isoforma particular.
- 20
- 25 El día siguiente, al inicio del ensayo, se sacudieron los medios de las células y se lavaron los pocillos una vez con tampón de ensayo a 50  $\mu\text{l}$ /pocillo (solución salina equilibrada de Hank 1x sin bicarbonato de sodio o rojo fenol, Hepes 20 mM, pH 7,3) y se preincubaron a continuación con los artículos de prueba, tinte de sodio CoroNa<sup>™</sup> Green AM (para carga celular) y KCl para repolarización y sincronización de los canales en toda la población de células. Para esta etapa de carga de tinte y preestimulación, se añadieron los componentes como sigue, inmediatamente después de la etapa de lavado: 1) en primer lugar, se añadieron las diluciones de compuesto y controles en forma de concentrados 4x en tampón de ensayo a 50  $\mu\text{l}$ /pocillo; 2) se diluyó tinte CoroNa<sup>™</sup> Green AM de la solución madre a 20  $\mu\text{M}$  en tampón de ensayo (concentrado 4x) y se añadió a la placa a 50  $\mu\text{l}$ /pocillo y 3) finalmente, se preparó una solución de KCl 180 mM (2x) diluyendo una solución madre 2 M en tampón de ensayo y se añadió la solución a las células a 100  $\mu\text{l}$ /pocillo. Se incubaron las células a 25 °C en la oscuridad durante 30 min antes de medir su fluorescencia.
- 30
- 35 Se sacudieron entonces las placas que contenían células marcadas con tinte para retirar los componentes de preincubación y se lavaron una vez con tampón de ensayo a 100  $\mu\text{l}$ /pocillo. Se añadió de nuevo a la placa una alícuota de 100  $\mu\text{l}$ /pocillo de tampón de ensayo y se comenzó el ensayo instantáneo. Se midió la fluorescencia de las células usando un lector de placas de fluorescencia (FLIPR<sup>TETRA</sup><sup>®</sup> o FLIPR384<sup>®</sup>, MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se excitaron las muestras con un láser o una fuente de luz PMT (longitud de onda de excitación= 470-495 nm) y se filtraron las emisiones (longitud de onda de emisión= 515-575 nm). Se practicaron las adiciones de compuesto y activadores de canal en este ensayo basado en células de rendimiento medio a alto en el lector de placas de fluorescencia y se capturaron los resultados (expresados como unidades de fluorescencia relativas) mediante disparos de cámara cada 1-3 s, que se exhibieron entonces inmediatamente y se almacenaron. Generalmente, había un valor basal de 15 s, con disparos de cámara tomados cada 1,5 s, entonces se añadían los compuestos de prueba, luego se obtenía otro valor basal de 120 s, con disparos de cámara tomados cada 3 s, y finalmente se añadía la solución agonista (que contenía veratridina y veneno de escorpión). La amplitud del aumento de fluorescencia, resultante de la unión de iones  $\text{Na}^+$  al tinte CoroNa<sup>™</sup> Green, se capturó durante ~180 s después de ello. Se expresaron los resultados en unidades de fluorescencia relativa (UFR) y pueden determinarse usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación; o la máxima menos la mínima durante todo el periodo de estimulación de agonista; o tomando el área bajo la curva para todo el periodo de estimulación.
- 40
- 45 El ensayo puede practicarse como un ensayo de cribado, así como con los artículos de prueba presentes en cantidades estándares (p. ej., 10  $\mu\text{M}$ ) en solo uno o dos pocillos de una placa multipocillos durante el cribado primario. En los aciertos en este cribado se elaboraba el perfil típicamente de forma más exhaustiva (múltiples veces), se sometían a ensayos de dosis y respuesta o competitivos y se ensayaban en contrarribados frente a otros canales de sodio activados por voltaje u otras moléculas diana biológicamente relevantes.
- 50
- 55 *Ensayo de potencial de membrana FLIPR<sup>®</sup> o FLIPR<sup>TETRA</sup><sup>®</sup> con KCl y preincubación con artículo de prueba:* Se preparan células sembrando células HEK293 recombinantes u otras células hospedadoras que expresan la subunidad alfa de  $\text{Na}_v1.7$  recombinante o no recombinante nativa sola o en combinación con diversas subunidades
- 60

beta y gamma a una densidad de ~40.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos negra de fondo transparente recubierta de PDL. El ensayo puede adaptarse al formato de 384 pocillos o 1536 pocillos, si se desea, usando proporcionalmente menos células y medios. Se incuba entonces la placa en medios de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, durante una noche a 37 °C a 5 % de CO<sub>2</sub>, 95 % de humedad, en preparación para el ensayo (véase, p. ej., Benjamin *et. al.*, *J. Biomol. Screen* 10(4): 365-373 (2005)). Para cribados y contracribados de otros canales de sodio activados por voltaje, el protocolo de ensayo es similar, aunque las densidades óptimas de células, medios y componentes de ensayo posteriores pueden ajustarse para la línea celular o isoforma de canal de sodio particular que se ensaye.

El día siguiente, al inicio del ensayo, se sacuden los medios de las células y se lavan los pocillos una vez con tampón de ensayo a 50 µl/pocillo (solución salina equilibrada de Hank 1x sin bicarbonato de sodio o rojo fenol, Hepes 20 mM, pH 7,3) y se preincuban luego con los artículos de prueba, tinte de potencial de membrana (para carga celular) y KCl para repolarización y sincronización de los canales en toda la población de células. Para esta etapa de carga de tinte y preestimulación, se añaden los componentes como sigue, inmediatamente después de la etapa de lavado: 1) en primer lugar, se añaden las diluciones de compuesto y controles en forma de concentrados 4x en tampón de ensayo a 50 µl/pocillo; 2) se diluye el tinte de potencial de membrana de la solución madre en tampón de ensayo (concentrado 4x) y se añade a la placa a 50 µl/pocillo y 3) finalmente se prepara una solución de KCl 180 mM (2x) diluyendo una solución madre 2 M en tampón de ensayo y se añade la solución a las células a 100 µl/pocillo. Se incuban las células a 37 °C en la oscuridad durante 30-60 min antes de medir su fluorescencia.

Se sacuden entonces las placas que contienen células marcadas con tinte para retirar los componentes de preincubación y se lavan una vez con tampón de ensayo a 50 µl/pocillo. Se añade de nuevo una alícuota de 50 µl/pocillo de tinte de potencial de membrana a la placa, y se comienza el ensayo instantáneo. Se mide la fluorescencia de las células usando un lector de placas de fluorescencia (FLIPR<sup>TETRA</sup>® o FLIPR384®, MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se excitan las muestras por un láser o una fuente de luz PMT (longitud de onda de excitación = 510-545 nm) y se filtran las emisiones (longitud de onda de emisión= 565-625 nm). Se practican entonces las adiciones de los compuestos (primero) y luego los activadores de canal (más tarde) en este sobre el lector de placas de fluorescencia y se capturan los resultados, expresados como unidades de fluorescencia relativa (UFR), mediante disparos de cámara cada 1-3 s, se exponen entonces inmediatamente y se almacenan. Generalmente, hay un valor basal de 15 s, con disparos de cámara tomados cada 1,5 s, luego se añaden los compuestos de prueba, se obtiene otro valor basal de 120 s, con disparos de cámara tomados cada 3 s; y finalmente se añade la solución de agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). Se captura después de ello la amplitud del aumento de fluorescencia, resultante de la detección del cambio de potencial de membrana, durante ~120 s. Se expresan los resultados en unidades de fluorescencia relativas (UFR) y pueden determinarse usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación; o la máxima menos la mínima durante todo el periodo de estimulación; o tomando el área bajo la curva durante todo el periodo de estimulación.

El ensayo puede practicarse también como un ensayo de cribado con los artículos de prueba presentes en cantidades estándares (p. ej., 10 µM) en solo uno o dos pocillos de una placa multipocillos durante el cribado primario. Sobre los aciertos de este cribado se elabora el perfil típicamente de forma más exhaustiva (múltiples veces), y se los somete a ensayos de dosis y respuesta o competitivos y se ensayan en contracribados frente a otros canales de sodio activados por voltaje u otras moléculas diana biológicamente relevantes.

*Ensayo de tinte de sodio FLIPR® o FLIPR<sup>TETRA</sup> sin KCl y preincubación con artículo de prueba:* Se preparan células sembrando células HEK293 recombinantes u otras células hospedadoras que expresan la subunidad alfa de Na<sub>v</sub>1.7 recombinante o no recombinante nativa sola o en combinación con diversas subunidades beta y gamma a una densidad de ~40.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos negra de fondo transparente recubierta de PDL. El ensayo puede adaptarse al formato de 384 pocillos o 1536 pocillos, si se desea, usando proporcionalmente menos células y medios. Se incuba entonces la placa en medios de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, durante una noche a 37 °C a 5 % de CO<sub>2</sub>, 95 % de humedad, en preparación para el ensayo. Para los contracribados de otros canales de sodio activados por voltaje, el procedimiento es muy similar, aunque las densidades óptimas de células, medios y componentes del ensayo posteriores pueden ajustarse para la línea celular o isoforma particular.

El día siguiente, al inicio del ensayo, se sacuden los medios de las células y se lavan los pocillos una vez con tampón de ensayo a 50 µl/pocillo (solución salina equilibrada de Hank 1x sin bicarbonato de sodio o rojo fenol, Hepes 20 mM, pH 7,3). Se añade luego tinte de potencial de membrana a cada pocillo de la placa de 96 pocillos (50 µl/pocillo) de una muestra recién diluida de la solución madre (ahora a concentración 4x) en el tampón de ensayo. Se incuban las células a 37 °C en la oscuridad durante 30-60 min, antes de medir su fluorescencia.

En este ensayo de potencial de membrana estándar, se carga entonces la placa de 96 pocillos que contiene células cargadas con tinte directamente en el lector de placas sin aspirar la solución de tinte y sin lavado adicional de las células. Se mide la fluorescencia de las células usando un lector de placas de fluorescencia (FLIPR<sup>TETRA</sup>® o

FLIPR384<sup>®</sup>, MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se excitan las muestras por un láser o una fuente de luz PMT (longitud de onda de excitación = 510-545 nm) y se filtran las emisiones (longitud de onda de emisión = 565-625 nm). Se practican las adiciones de los compuestos (primero, 50 µl/pocillo de una placa madre 4x) y luego los activadores de canal (más tarde, 100 µl/pocillo de una solución madre 2x) en este ensayo cinético en el lector de placas de fluorescencia y los resultados, expresados como unidades de fluorescencia relativa (UFR) se capturan mediante disparos de cámara cada 1-3 s, se exhiben entonces inmediatamente y se almacenan. Generalmente, hay un valor basal de 15 s, con disparos de cámara tomados cada 1,5 s, se añaden luego los compuestos de prueba, se obtiene entonces otro valor basal de 120 s, con disparos de cámara tomados cada 3 s; y finalmente se añade la solución agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). Se captura la amplitud del aumento de fluorescencia, resultante de la detección del cambio de potencial de membrana, durante ~120 s después de ello. Se expresan los resultados en unidades de fluorescencia relativa (UFR) y pueden determinarse usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación; o la máxima menos la mínima durante todo el periodo de estimulación; o tomando el área bajo la curva durante todo el periodo de estimulación.

El ensayo puede practicarse como un ensayo de cribado también, con los artículos de prueba presentes en cantidades estándares (p. ej., 10 µM) en solo uno o dos pocillos de una placa multipocillos durante el cribado primario. Sobre los aciertos de este cribado se elabora el perfil típicamente de forma más exhaustiva (múltiples veces), y estos se someten a ensayos de dosis y respuesta o competitivos y se ensayan en contracribados frente a otros canales de sodio activados por voltaje u otras moléculas diana biológicamente relevantes.

### Ensayo electrofisiológico

*Células:* se sembraron células HEK-293 que expresan hNa<sub>v</sub>1.7 en discos de cultivo de 35 mm prerrecubiertos con poli-D-lisina en medios de cultivo DMEM estándares (Mediatech, Inc., Hemdon, VA) y se incubaron en una incubadora con 5 % de CO<sub>2</sub> a 37 °C. Se usaron las células cultivadas aproximadamente 12-48 h después de la siembra.

*Electrofisiología:* el día del experimento, se dispuso el disco de 35 mm en la platina de un microscopio invertido equipado con un sistema de perfusión que perfunde continuamente el disco de cultivo con medios de registro nuevos. Se usó un sistema de superfusión accionado por la gravedad para aplicar soluciones de prueba directamente a la célula bajo evaluación. Este sistema consiste en una matriz de vidrio de pipetas de vidrio conectada con un transportador horizontal motorizado. La salida del lanzador se colocó aproximadamente a 100 µm de la célula de interés.

Se registraron las corrientes de célula completa usando la configuración de fijación de membranas de célula completa usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, Foster City CA), un conversor C/A 1322A (Axon Instruments) y el software pClamp (v. 8; Axon Instruments) y se almacenaron en un ordenador personal. Se formaron gigasellos y se estableció la configuración de célula completa en el modo de fijación de voltaje, y se registraron las corrientes de membrana generadas por hNa<sub>v</sub>1.7 en modo sin huecos. Las pipetas de vidrio de borosilicato tienen valores de resistencia entre 1,5 y 2,0 MΩ cuando se rellenan con solución de pipeteado y la resistencia en serie (<5 MΩ) se compensaba al 75-80 %. Se muestrearon las señales a 50 kHz y se filtraron por paso bajo a 3 kHz.

*Protocolos de voltaje:* después de establecer la configuración de célula completa en el modo de fijación de voltaje, se ejecutaron dos protocolos de voltaje para establecer: 1) el potencial basal y 2) el potencial de prueba para cada célula.

*Bloqueo en reposo:* para determinar un potencial de membrana en que la mayoría de los canales están en estado de reposo, se ejecutó un protocolo de inactivación en estado estacionario estándar (SSIN) usando prepulsos de 100 ms x etapas despolarizantes de 10 mV. El potencial basal para ensayar el bloqueo en reposo (Vh<sub>1</sub>) estaba 20 mV más hiperpolarizado que el primer potencial cuya inactivación se observa con el protocolo de inactivación.

A partir de esta potencial basal, se ejecutó un protocolo de I-V estándar para determinar el potencial al que se desencadenaba la corriente máxima (Imáx). Este potencial era el potencial de prueba (Vt).

El protocolo de prueba del compuesto era una serie de despolarizaciones de 10 ms del Vh<sub>1</sub> (determinado a partir del SSIN) al Vt (determinado a partir del protocolo de I-V) repetidas cada 10-15 segundos. Después de establecer un valor basal estable, se aplicó una alta concentración de un compuesto de prueba (la máxima concentración que permite la solubilidad o que proporciona un ~50 % de bloqueo) y se valoró el bloqueo de la corriente. Se intentó el lavado del compuesto por superfusión con solución de control una vez se observó el bloqueo en estado estacionario. Se calculó la respuesta fraccionaria como sigue:

$$FR = I(\text{después del fármaco}) / I(\text{de control}),$$

donde  $I$  es la amplitud de corriente máxima y se usaba para estimar la constante de disociación del bloqueo en reposo,  $K_r$ :

$$K_r = [\text{fármaco}] \times \{FR / (1 - FR)\},$$

donde [fármaco] es la concentración de un fármaco.

*Bloqueo de canales inactivados:* para valorar el bloqueo de canales inactivados, se despolarizó el potencial basal de tal modo que se reducía un 20-50 % de la amplitud de corriente cuando se sometía a pulsos del mismo  $V_t$  que anteriormente. La magnitud de esta despolarización depende de la amplitud de corriente inicial y de la tasa de pérdida de corriente debida a una inactivación lenta. Este era el segundo potencial basal ( $V_{h2}$ ). Se registró la reducción de corriente para determinar la fracción de canales disponibles con este potencial ( $h$ ).

$$H = I_a / V_{h2} / I_{m\acute{a}x}.$$

A este voltaje de membrana, una proporción de canales están en estado inactivado y por tanto la inhibición por un bloqueante incluye la interacción tanto con canales en reposo como inactivados.

Para determinar la potencia del compuesto de prueba sobre canales inactivados, se desencadenaron una serie de corrientes por etapa de voltaje de 10 ms desde  $V_{h2}$  hasta  $V_t$  cada 10-15 segundos. Después de establecer un valor basal estable, se aplicó una baja concentración del compuesto. Pueden tener que aplicarse múltiples concentraciones acumuladas para identificar una concentración que bloquee entre un 40 y 60 % de la corriente. Se intentó el lavado para reestablecer el valor basal. Se midieron las respuestas fraccionarias con respecto a un valor basal proyectado para determinar la  $K_{app}$ .

$$K_{app} = [\text{fármaco}] \times \{FR / (1 - FR)\},$$

donde [fármaco] es la concentración de un fármaco.

Este valor de  $K_{app}$ , junto con los valores de  $K_r$  y  $h$  calculados, se usó para calcular la afinidad del compuesto por los canales inactivados ( $K_i$ ) usando la siguiente ecuación:

$$K_i = (1 - h) / ((1 / K_{app}) - (h / K_r)).$$

*Soluciones y productos químicos:* para los registros electrofisiológicos, la solución externa era DMEM estándar suplementado con HEPES 10 mM (pH ajustado a 7,34 con NaOH y la osmolaridad ajustada a 320) o solución salina Tyrodes (Sigma, EE. UU.) suplementada con HEPES 10 mM (pH ajustado a 7,4 con NaOH; osmolaridad= 320). La solución interna de pipeteado contenía (en mM): NaCl (10), CsF (140), CaCl<sub>2</sub> (1), MgCl<sub>2</sub> (5), EGTA (11), HEPES (10; pH 7,4, 305 mOsm). Se prepararon los compuestos en primer lugar como una serie de soluciones madre en DMSO y se disolvieron luego en solución externa; el contenido de DMSO en las diluciones finales no superaba el 0,3 %. Con esta concentración, el DMSO no afectaba las corrientes de sodio. La solución de vehículo usada para establecer el valor basal era también próxima a DMSO al 0,3 %.

*Análisis de datos:* se analizaron los datos fuera de línea usando el software Clampfit™ (pClamp, v. 8; Axon Instruments) y se graficaron usando el software GraphPad Prism® (v. 4.0 o posterior).

### Ensayo *in vivo* del dolor

Los Compuestos de la Divulgación puede analizarse para determinar su actividad antinociceptiva en el modelo de formalina como se describe en Hunskaar *et al.*, *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985). Pueden usarse ratones Swiss Webster NIH macho (20-30 g; Harlan, San Diego, CA) en todos los experimentos. Se retira el alimento el día del experimento. Se disponen los ratones en campanas de Plexiglass durante al menos 1 h para aclimatarse al ambiente. Después del periodo de aclimatación, se pesan los ratones y se les da el compuesto de interés, administrado i.p. o p.o., o el volumen apropiado de vehículo (por ejemplo, Tween-80 al 10 % o solución salina al 0,9 % y otros vehículos farmacéuticamente aceptables) como control. Quince minutos después de la dosificación i.p., y 30 minutos después de la dosificación p.o., se inyecta a los ratones formalina (20 µl de solución de formaldehído al 5 % en solución salina) en la superficie dorsal de la pata trasera derecha. Se transfieren los ratones a las campanas de Plexiglass y se monitoriza la cantidad de tiempo que pasan lamando o mordiendo la pata inyectada. Se registran los periodos de lamada y mordida en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección de formalina. Todos los experimentos se realizan en condición ciega durante el ciclo de luz. Se mide la fase temprana de la

respuesta de formalina como lamida/mordida entre los 0-5 minutos y se mide la fase tardía de 15-50 minutos. Las diferencias entre los grupos tratados con vehículo y con fármaco pueden analizarse mediante análisis de varianza (ANOVA) de un factor. Un valor de  $P < 0,05$  se considera significativo. Se considera que los compuestos son eficaces para tratar dolor agudo y crónico si tienen actividad en el bloqueo tanto de la fase temprana como de la segunda fase de actividad de lamida de pata inducida por formalina.

### Ensayos *in vivo* de dolor inflamatorio o neuropático

*Animales de prueba:* cada experimento usa ratas que pesan entre 200-260 g al inicio del experimento. Las ratas se albergan en grupos y tienen acceso libre a alimentos y agua en todo momento, excepto antes de la administración oral de un compuesto de prueba, cuando se retira el alimento durante 16 h antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como comparación con ratas tratadas con un Compuesto de la Divulgación. Se administra al grupo de control el excipiente como se usa para el compuesto de prueba. El volumen del excipiente administrado al grupo de control es el mismo que el volumen de excipiente y compuesto de prueba administrado al grupo de prueba.

*Dolor inflamatorio:* para valorar las acciones de los Compuestos de la Divulgación sobre el tratamiento del dolor inflamatorio, se usa el modelo de dolor inflamatorio por adyuvante completo de Freund ("FCA"). La inflamación inducida por FCA de la pata trasera de la rata está asociada al desarrollo de hiperalgesia mecánica y térmica inflamatoria persistente y proporciona una predicción fiable de la acción antihiperalgésica de los fármacos analgésicos clínicamente útiles (Bartho *et al.*, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990)). Antes de la lesión, se valora en el animal la respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del umbral de retirada de pata (PWT), o a estímulos térmicos nocivos mediante la determinación de la latencia de retirada de pata (PWL), como se describe a continuación (valor basal de PWT o PWL). A continuación, se administra a la pata trasera izquierda de cada animal una inyección intraplantar de 50  $\mu$ l de FCA al 50 %. Veinticuatro horas después de la inyección, se valoran de nuevo el PWT o PWL (PWT o PWL preadministración). A continuación, se administra a las ratas una única inyección de un compuesto de prueba o 30 mg/kg de un compuesto de control positivo (p. ej., indometacina). Se determinan entonces las respuestas a estímulos mecánicos o térmicos nocivos 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración (PWT o PWL después de la administración). Se define la reversión porcentual de la hiperalgesia para cada animal como:

$$\% \text{ de reversión} = \frac{[(\text{PWT o PWL después de la administración}) - (\text{PWT o PWL preadministración})]}{[(\text{Valor basal de PWT o PWL}) - (\text{PWT o PWL preadministración})]} \times 100$$

*Dolor neuropático:* para valorar las acciones de los compuestos de prueba para el tratamiento del dolor neuropático, puede usarse el modelo de Seltzer o el modelo de Chung.

En el modelo de Seltzer, se usa el modelo de dolor neuropático por ligamiento parcial del nervio ciático para producir hiperalgesia neuropática en ratas (Seltzer *et al.*, *Pain* 43: 205-218 (1990)). Se practica el ligamiento parcial del nervio ciático izquierdo bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O<sub>2</sub>. Después de la inducción de la anestesia, se afeita el muslo izquierdo de la rata y se expone el nervio ciático al nivel superior del muslo mediante una pequeña incisión y se desprende cuidadosamente de tejidos conectivos circundantes en el sitio junto al trocánter justo de manera distal al punto en que el nervio semitendinoso del bíceps posterior se desvía del nervio ciático común. Se inserta una sutura de seda 7-0 en el nervio con una miniaguja de corte inverso curvada de 3/8 y se liga estrechamente de modo que se mantenga dentro de la ligadura de un tercio a la mitad dorsal del grosor del nervio. Se cierra la herida con una sutura muscular simple (nailon 4-0 (Vicryl)) y adhesivo de tejido Vetbond. Después de la cirugía, se espolvorea el área de la herida con polvo antibiótico. Las ratas tratadas ficticiamente se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico, con la diferencia de que no se manipula el nervio ciático. Después de la cirugía, se pesan los animales y se disponen en una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, se devuelven los animales a sus jaulas de alojamiento hasta que empiezan las pruebas de comportamiento. Se valora en los animales la respuesta ante estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, como se describe a continuación, antes de la cirugía (valor basal) y luego inmediatamente antes y 1, 3 y 5 horas después de la administración del fármaco o vehículo, para la pata trasera ipsilateral (lado lesionado) del animal. Se define el porcentaje de reversión de la hiperalgesia neuropática como:

$$\% \text{ de reversión} = \frac{[(\text{PWT después de la administración}) - (\text{PWT preadministración})]}{[(\text{Valor basal de PWT}) - (\text{PWT preadministración})]} \times 100$$

En el modelo de Chung, se usa el modelo de dolor neuropático por ligamiento de nervio espinal (SNL) para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. Se practica la cirugía bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O<sub>2</sub>. Después de la inducción de anestesia, se realiza una incisión de 3 cm y se separan los

músculos paraespinales izquierdos de la apófisis espinosa en los niveles L<sub>4</sub>-S<sub>2</sub>. Se retira cuidadosamente la apófisis transversa L<sub>6</sub> con un par de pinzas de osteotomía pequeñas para identificar visualmente los nervios espinales L<sub>4</sub>-L<sub>6</sub>. Se aíslan el nervio o los nervios espinales L<sub>5</sub> izquierdos (o L<sub>5</sub> y L<sub>6</sub>) y se liga(n) estrechamente con hilo de seda. Se confirma una hemostasia completa y se sutura la herida usando suturas no absorbibles, tales como sutura de nailon o grapas de acero inoxidable. Las ratas tratadas ficticiamente experimentan un procedimiento quirúrgico idéntico, con la diferencia de que el nervio o los nervios espinales no se manipula(n). Después de la cirugía, se pesan los animales, se les administra una inyección subcutánea (s.c.) de solución salina o lactato de Ringer, se espolvorea el área de la herida con polvo antibiótico y se mantienen en una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. A continuación, se devuelven los animales a sus jaulas de alojamiento hasta que empiezan los ensayos de comportamiento. Se valora en los animales la respuesta a estímulos mecánicos nocivos determinando el PWT, como se describe a continuación, antes de la cirugía (valor basal) y luego inmediatamente antes y 1, 3 y 5 horas después de administrar un Compuesto de la Divulgación o vehículo a la pata trasera izquierda del animal. Puede valorarse también en los animales la respuesta a estímulos térmicos nocivos o a alodinia táctil, como se describe a continuación. Se describe el modelo de Chung de dolor neuropático en Kim *et al.*, *Pain* 50(3): 355-363 (1992).

*Alodinia táctil*: puede medirse la sensibilidad a estímulos mecánicos no nocivos en animales para medir la alodinia táctil. Se transfieren ratas a una jaula de ensayo elevada con un suelo de malla de alambre y se les permite aclimatarse durante cinco a diez minutos. Se aplican una serie de monofilamentos de von Frey a la superficie plantar de la pata trasera para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento usado posee un peso de deformación de 9,1 g (valor de log de 0,96) y se aplica hasta cinco veces para ver si desencadena una respuesta de retirada. Si el animal tiene una respuesta de retirada, entonces se aplica el siguiente filamento más ligero de la serie hasta cinco veces para determinar si puede desencadenar también una respuesta. Se repite este procedimiento con filamentos sucesivamente menores hasta que no hay respuesta y se registra la identidad del filamento más ligero que desencadena una respuesta. Si el animal no tiene una respuesta de retirada a partir del filamento de 9,1 g inicial, entonces se aplican filamentos sucesivos de peso creciente hasta que un filamento desencadene una respuesta y se registra la identidad de este filamento. Para cada animal, se realizan tres medidas en cada punto temporal para producir una determinación del umbral de retirada medio. Pueden practicarse las pruebas antes y 1, 2, 4 y 24 horas después de la administración de fármaco.

*Hiperalgnesia mecánica*: se ensayaron Compuestos de la Divulgación representativos en el modelo de hiperalgnesia mecánica inducida por SNL en ratas. Se midió la sensibilidad a estímulos mecánicos nocivos en animales usando la prueba de presión en la pata para valorar la hiperalgnesia mecánica. En ratas, se determinaron los umbrales de retirada de la pata trasera ("PWT"), medidos en gramos, en respuesta a un estímulo mecánico nocivo usando un analgesímetro (modelo 7200, comercialmente disponible en Ugo Basile de Italia) como se describe en Stein (*Biochemistry & Behavior* 31: 451-455 (1988)). Se dispuso la pata de la rata en una plataforma pequeña, y se aplicó un peso puntual de manera graduada hasta un máximo de 250 g. Se tomó el criterio de valoración como el peso en que la pata se retiraba completamente. Se determinó el PWT una vez para cada rata en cada punto temporal. El PWT puede medirse solo en la pata lesionada, o tanto en la pata lesionada como la no lesionada. Se ensayaron las ratas antes de la cirugía para determinar el valor basal o normal de PWT. Se ensayaron de nuevo las ratas 2 a 3 semanas después de la cirugía, antes y en diferentes momentos después (p. ej., 1, 3, 5 y 24 h) de la administración de fármaco. Un aumento del PWT después de la administración del fármaco indica que el compuesto de prueba reduce la hiperalgnesia mecánica.

Los ejemplos de compuesto n.º 84, 98 y 99 redujeron la hiperalgnesia mecánica inducida por SNL en ratas cuando se administró por vía oral con 100 mg/kg (vehículo: metilcelulosa al 0,5 %) 1 hora antes del ensayo.

#### **Ensayo *in vivo* de actividad anticonvulsiva**

En los Compuestos de la Divulgación puede probarse la actividad anticonvulsiva *in vivo* después de inyección i.v., p.o. o i.p. usando cualquiera de una serie de pruebas anticonvulsivas en ratones o ratas, incluyendo la prueba de convulsión por electrochoque máximo (MES). Se inducen convulsiones por electrochoque máximo en ratones NSA macho de entre 15-20 g de peso y en ratas Sprague-Dawley macho de entre 200-225 g de peso mediante la aplicación de corriente (para ratones: 50 mA, 60 pulsos/s, anchura de pulso de 0,8 ms, 1 s de duración, CC; para ratas: 99 mA, 125 pulsos/s, anchura de pulso de 0,8 ms, 2 s de duración, CC) usando un dispositivo ECT de Ugo Basile (modelo 7801). Se sujetan los ratones sujetando la piel suelta de su superficie dorsal y se sostienen suavemente electrodos de córnea recubiertos con solución salina frente a las dos córneas. Se permite el movimiento libre a las ratas en el banco de pruebas y se usan electrodos de pinza de oreja. Se aplica corriente y se observa en los animales durante un periodo de hasta 30 segundos la aparición de una respuesta extensora tónica del miembro trasero. Se define una convulsión tónica como una extensión del miembro trasero de más de 90 grados del plano del cuerpo. Los resultados pueden tratarse de manera cuántica.

#### **Composiciones farmacéuticas**



5 Los Compuestos de la Divulgación pueden administrarse a un mamífero en forma de un producto químico bruto sin ningún otro componente presente. Los Compuestos de la Divulgación pueden administrarse también a un mamífero como parte de una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con un excipiente adecuado farmacéuticamente aceptable. Tal excipiente puede seleccionarse de entre los excipientes y auxiliares farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente divulgación incluyen todas las composiciones en que se combine un Compuesto de la Divulgación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, el Compuesto de la Divulgación está presente en la composición en una cantidad que es efectiva para conseguir su fin terapéutico pretendido. Aunque las necesidades individuales pueden variar, la determinación de los intervalos óptimos de cantidades efectivas de cada compuesto está dentro de las habilidades de la materia. Típicamente, puede administrarse un Compuesto de la Divulgación a un mamífero, p. ej., un ser humano, por vía oral a una dosis de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 1500 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al día para tratar el trastorno particular. Una dosis oral útil de un Compuesto de la Divulgación administrado a un mamífero es de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Para inyección intramuscular, la dosis es típicamente aproximadamente la mitad de la dosis oral.

20 Una dosis oral unitaria puede comprender de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 g del Compuesto de la Divulgación, p. ej., aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg, 0,01 mg a aproximadamente 50 mg, p. ej., aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, del compuesto. La dosis unitaria puede administrarse una o más veces al día, p. ej., en forma de uno o más comprimidos o cápsulas, que contiene cada uno de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 g del compuesto, o una cantidad equivalente de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Puede administrarse una composición farmacéutica de la presente divulgación a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un Compuesto de la Divulgación. Ante todo, entre estos animales están los mamíferos, p. ej., seres humanos y animales de compañía, aunque no se pretende limitar así la divulgación.

35 Puede administrarse una composición farmacéutica de la presente divulgación mediante cualquier medio que consiga su fin propuesto. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intranasal, transmucosa, rectal, intravaginal o bucal, o por inhalación. La dosificación administrada y la vía de administración variarán, dependiendo de las circunstancias del sujeto particular y teniendo en cuenta factores tales como edad, sexo, salud y peso del receptor, la afección o trastorno para tratar, la clase de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

40 En una realización, puede administrarse una composición farmacéutica de la presente divulgación por vía oral y formularse en comprimidos, grageas, cápsulas o una preparación líquida oral. En una realización, la formulación oral comprende multipartículas extruidas que comprenden el Compuesto de la Divulgación.

45 Como alternativa, puede administrarse una composición farmacéutica de la presente divulgación por vía rectal, y se formula en supositorios.

Como alternativa, puede administrarse una composición farmacéutica de la presente divulgación por inyección.

50 Como alternativa, puede administrarse una composición farmacéutica de la presente divulgación por vía transdérmica.

Como alternativa, puede administrarse una composición farmacéutica de la presente divulgación por inhalación o mediante administración intranasal o transmucosa.

55 Como alternativa, puede administrarse una composición farmacéutica de la presente divulgación por vía intravaginal.

Una composición farmacéutica de la presente divulgación puede contener de aproximadamente 0,01 a 99 % en peso, y preferentemente de aproximadamente 0,25 a 75 % en peso, de compuesto o compuestos activos.

60 Un procedimiento de la presente divulgación, tal como un procedimiento para tratar un trastorno sensible al bloqueo de los canales de sodio en un animal que lo necesite, puede comprender además administrar un segundo agente terapéutico al animal en combinación con un Compuesto de la Divulgación. En una realización, el otro agente

terapéutico se administra en una cantidad efectiva.

Las cantidades efectivas de los otros agentes terapéuticos son conocidas por los especialistas en la materia. Sin embargo, está dentro de ámbito del especialista en la materia determinar el intervalo de cantidad efectiva óptima del agente.

Los Compuestos de la Divulgación (es decir, el primer agente terapéutico) y el segundo agente terapéutico pueden actuar aditivamente o, en una realización, sinérgicamente. Como alternativa, el segundo agente terapéutico puede usarse para tratar un trastorno o afección que es diferente del trastorno o afección para el que se está administrando el primer agente terapéutico, y pudiendo ser dicho trastorno o afección una afección o trastorno como se define en el presente documento o no. En una realización, se administra un Compuesto de la Divulgación concurrentemente con un segundo agente terapéutico; por ejemplo, puede administrarse una única composición que comprende tanto una cantidad efectiva de un Compuesto de la Divulgación como una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona además una composición farmacéutica que comprende una combinación de un Compuesto de la Divulgación, el segundo agente terapéutico y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como alternativa, pueden administrarse concurrentemente una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un Compuesto de la Divulgación y una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En otra realización, se administra una cantidad efectiva de un Compuesto de la Divulgación antes o después de la administración de una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico. En esta realización, se administra el Compuesto de la Divulgación mientras el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o se administra el segundo agente terapéutico mientras el Compuesto de la Divulgación ejerce su efecto terapéutico para tratar un trastorno o afección.

El segundo agente terapéutico puede ser un agonista opiáceo, un analgésico no opiáceo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antimigrañoso, un inhibidor de COX-II, un bloqueante  $\beta$ -adrenérgico, un anticonvulsivo, un antidepresivo, un agente anticanceroso, un agente para tratar un trastorno adictivo, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar la epilepsia, un agente para tratar una convulsión, un agente para tratar la apoplejía, un agente para tratar una afección prurítica, un agente para tratar la psicosis, un agente para tratar la ELA, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar los vómitos, un agente para tratar la discinesia o un agente para tratar la depresión, o una mezcla de los mismos.

Se fabrica una composición farmacéutica de la presente divulgación de una manera que será conocida por sí misma en vista de la presente divulgación, por ejemplo, mediante procesos de mezclado convencional, granulación, elaboración de grageas, disolución, extrusión o liofilización. Por tanto, pueden obtenerse composiciones farmacéuticas para uso oral combinando el compuesto activo con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de gragea.

Los excipientes adecuados incluyen cargas tales como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa, fosfatos de calcio (por ejemplo, fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio), así como aglutinantes tales como pasta de almidón (usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse uno o más agentes disgregantes, tales como los almidones anteriormente mencionados y también carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Los auxiliares son típicamente agentes reguladores del flujo y lubricantes tales como, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo (p. ej., estearato de magnesio o estearato de calcio) y polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de gragea con recubrimientos adecuados que son resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden usarse soluciones de sacárido concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacado y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, pueden usarse soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como acetilcelulosa ftalato o hidroxipropilmetilcelulosa ftalato. Pueden añadirse sustancias de tinción o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de gragea, por ejemplo, para identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión compuestas por gelatina, o cápsulas selladas blandas compuestas por gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener un compuesto en forma de gránulos, que puede mezclarse con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes, o en forma de multipartículas extruidas. En las cápsulas

blandas, se disuelven o suspenden preferentemente los compuestos activos en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

5 Las preparaciones farmacéuticas posibles para administración rectal incluyen, por ejemplo, supositorios que consisten en una combinación de uno o más compuestos activos con una base de supositorio. Las bases de supositorio adecuadas incluyen triglicéridos naturales y sintéticos, e hidrocarburos de parafina, entre otros. También es posible usar cápsulas rectales de gelatina consistentes en una combinación de compuesto activo con un material de base tal como, por ejemplo, un triglicérido líquido, polietilenglicol o hidrocarburo de parafina.

10 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en forma hidrosoluble tal como, por ejemplo, una sal hidrosoluble, solución alcalina o solución ácida. Como alternativa, puede prepararse una suspensión del compuesto activo en forma de una suspensión oleosa. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados para tal suspensión pueden incluir aceites grasos (por ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácido graso sintéticos (por ejemplo, oleato de etilo), triglicéridos o un polietilenglicol tal como polietilenglicol 400 (PEG-400). Una suspensión acuosa puede contener una o más sustancias para aumentar la viscosidad de la suspensión incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión puede contener opcionalmente estabilizantes.

20 Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitativos, de los compuestos, composiciones y procedimientos de la presente divulgación. Están dentro del espíritu y alcance de la divulgación modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros que se encuentran normalmente en la terapia clínica y que son obvias para los especialistas en la materia en vista de esta divulgación.

#### EJEMPLOS

25 Los ejemplos que no están comprendidos en las reivindicaciones adjuntas representan ejemplos de referencia. Las abreviaturas expuestas en la TABLA 5 se usan en los siguientes ejemplos:

TABLA 5

ACN	acetonitrilo
AIBN	2,2-azobisisobutironitrilo
°C	grados Celsius
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropiletilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et <sub>2</sub> O	diéter
AcOEt	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)
MeOH	metanol
min	minuto(s)
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
(Ph) <sub>3</sub> P	trifenilfosfina
PTSA	ácido p-toluenosulfónico
TA	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

30

#### EJEMPLO 1

Preparación de 2-fluoro-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridina

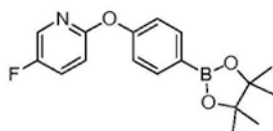
Esquema 1



Se calentó a 80 °C durante 4 h un recipiente de vidrio a presión sellado que contenía una mezcla de 2,6-difluoropiridina (2,1 g, 18 mmol, Aldrich), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (4 g, 18 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 g, 21 mmol, Aldrich) en DMF (25 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con salmuera (200 ml) y se extrajo con AcOEt (2 X 200 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (AcOEt al 0-10 % en hexano), dando 2-fluoro-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridina en forma de un líquido viscoso (3,6 g, 63 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,87 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,76 (1H, c, J= 7,6 Hz), 7,15 (2H, d, J= 8,8 Hz), 6,73 (1H, dd, J= 1,6, 8 Hz), 6,63 (1H, dd, J= 2,8, 8 Hz), 1,37 (12H, s). LC/MS: *m/z*= 316 [M+H]<sup>+</sup>. A menos que se indique otra cosa, en todas las RMN-<sup>1</sup>H, los desplazamientos químicos reseñados en el presente documento se denotan por la escala delta (δ).

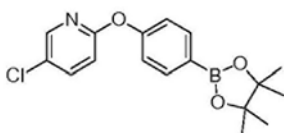
Se prepararon los siguientes dioxaborolanos de manera similar:

5-Fluoro-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridina:



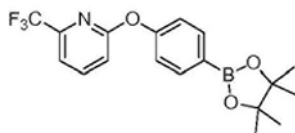
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,02 (1H, m), 7,85 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,1 (2H, m), 6,9 (1H, m), 1,32 (12H, s). LC/MS: *m/z*= 316 [M+H]<sup>+</sup>.

5-Cloro-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridina:



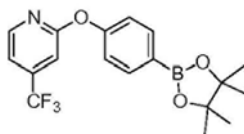
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,06 (1H, d, J= 2,8 Hz), 7,78 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J= 2,8, 8,8 Hz), 7,04 (2H, d, J= 8,4 Hz), 6,81 (1H, d, J= 8,8 Hz), 1,27 (12H, s). LC/MS: *m/z*= 322 [M+H]<sup>+</sup>.

2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridina:



RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,87 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,85 (1H, c, J= 7,6 Hz), 7,41 (1H, d, J= 7,6 Hz), 7,19 (2H, m), 7,05 (1H, d, J= 8 Hz), 1,38 (12H, s). LC/MS: *m/z* = 366 [M+H]<sup>+</sup>.

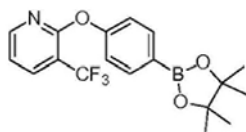
2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-4-(trifluorometil)piridina:



RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,35 (1H, d, J= 5,2 Hz), 7,90 (2H, m), 7,22 (1H, m), 7,16 (3H, m), 1,37 (12H, s). LC/MS: m/z= 366 [M+H]<sup>+</sup>.

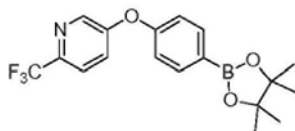
5

2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-3-(trifluorometil)piridina:



10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,30 (1H, d, J= 4,8 Hz), 8,01 (1H, d, J= 8 z), 7,90 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J= 4,8, 7,2 Hz), 1,37 (12H, s). LC/MS: m/z= 366 [M+H]<sup>+</sup>.

5-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina:



15

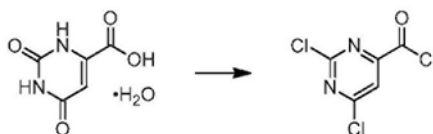
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,51 (1H, d, J= 2,4 Hz), 7,88 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J= 8,4 Hz), 7,37 (1H, dd, J= 2,8, 8,8 Hz), 7,08 (2H, d, J= 8,4 Hz), 1,38 (12H, s). LC/MS: m/z = 388 [M+H]<sup>+</sup>.

20

EJEMPLO 2

Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (Comp. n.º 1)

Esquema 2

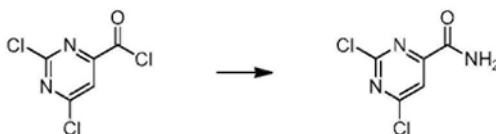


25 Cloruro de 2,6-dicloropirimidin-4-carbonilo:

Se calentó a 110 °C durante una noche una mezcla de ácido orótico monohidratado (34,828 g, 200,0 mmol), oxiclorigo de fósforo (100 ml, 1092 mmol) y 20 gotas de DMF. Después de enfriarse, se diluyó la mezcla oscura con 500 ml de hexanos y se agitó vigorosamente. Se decantó la capa de hexano y se lavó rápidamente con agua (1 x 100 ml) y luego salmuera (1 x 100 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se filtraron los productos orgánicos y se evaporaron cuidadosamente a vacío, dando cloruro de 2,6-dicloropirimidin-4-carbonilo en forma de un líquido amarillo claro (26,13 g, 123,6 mmol, 62 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,93 (1H, s).

30

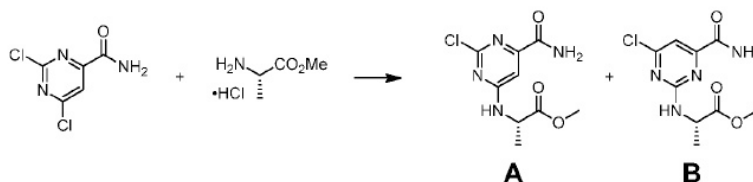
Esquema 3



2,6-Dicloropirimidin-4-carboxamida:

- 5 Se añadió una mezcla de amoníaco 0,5 M en dioxano (250 ml, 125 mmol) e  $iPr_2NEt$  (22 ml, 1,26 mmol) gota a gota durante aproximadamente 50 minutos a una solución de cloruro de 2,6-dicloropirimidin-4-carbonilo (26,13 g, 123,6 mmol) en  $Et_2O$  (500 ml). Después de agitar durante una noche, se concentró la reacción a vacío hasta un residuo y se cromatografió sobre gel de sílice con AcOEt al 10-50 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, se trituró el residuo sólido resultante con 10 ml de AcOEt al 10 %/hexanos y se filtró, dando
- 10 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido cristalino naranja (9,743 g, 50,74 mmol, 41 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=192,2 [M+H]^+$ , RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,40 (1H, s a), 8,16 (1H, s a), 8,10 (1H, s).

Esquema 4



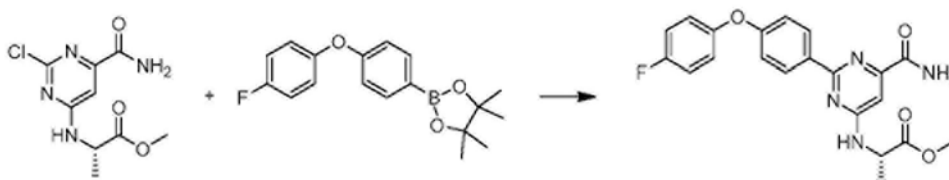
- 15 (S)-2-((6-Carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo (A) y (S)-2-((4-carbamoil-6-cloropirimidin-2-il)amino)propanoato de metilo (B):

Se añadieron clorhidrato de (S)-2-aminopropanoato de metilo (3,565 g, 25,54 mmol) e  $iPr_2NEt$  (9,60 ml, 55,11 mmol) a una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida (4,800 g, 25,00 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante una noche y se concentró luego a vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 20-60 % en hexanos. Se obtuvieron dos isómeros de la cromatografía. El primer isómero en eluir era (S)-2-((6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo (A) y el segundo en eluir era (S)-2-((4-carbamoil-6-cloropirimidin-2-il)amino)propanoato de metilo (B). Separadamente, se evaporaron las fracciones de producto apropiadas a vacío, dando (S)-2-((6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo (A) en forma de un polvo parduzco pálido (5,133 g, 19,84 mmol, 79 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=259,2 [M+H]^+$  y (S)-2-((4-carbamoil-6-cloropirimidin-2-il)amino)propanoato de metilo (B) en forma de un polvo parduzco (0,652 g, 2,52 mmol, 10 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=259,2 [M+H]^+$ .

20

25

Esquema 5



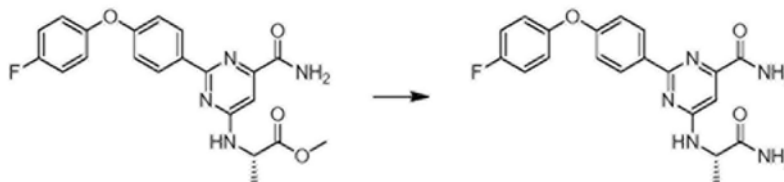
- 30 (S)-2-((6-Carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo:

Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,858 g, 21,83 mmol),  $Na_2CO_3$  acuoso 2 M (19,9 ml, 39,8 mmol) y  $PdCl_2(dppf)$  (0,809 g, 0,99 mmol) a una suspensión de (S)-2-((6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo (5,133 g, 19,84 mmol) en dioxano (100 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriarse, se diluyó la mezcla de reacción con 500 ml de AcOEt y se lavó con salmuera (3 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se cromatografió sobre gel de sílice con acetona al 20-60 % en hexanos. Se aislaron las fracciones de producto y se evaporaron a vacío, dando el producto (S)-2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-

35

il)amino)propanoato de metilo en forma de un sólido amarillo anaranjado (4,128 g, 10,05 mmol, 51 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=411,2$   $[M+H]^+$ .

Esquema 6

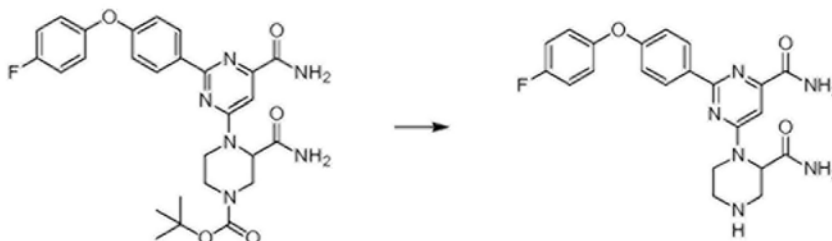


5 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

Se calentó una solución de (S)-2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo (4,128 g, 10,05 mmol) en amoniaco 7 M en metanol (100 ml, 700 mmol) en un tubo sellado durante 3 días a 50 °C. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Se trituró el residuo con 150 ml de metanol y se filtró, obteniendo el primer lote de producto. Se evaporó el filtrado y se cromatografió sobre gel de sílice con acetona al 50-100 % en hexanos. Se aislaron las fracciones de producto y se evaporaron a vacío. Se trituró este residuo con 40 ml de metanol y se filtró, dando el segundo lote de producto. Se combinaron el primer y segundo lote de producto y se trituraron una vez más con 10 ml de metanol, se filtraron y se secaron a vacío a 50 °C, dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (Ejemplo 1) en forma de un polvo gris parduzco pálido (2,620 g, 6,63 mmol, 66 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=396,2$   $[M+H]^+$ , RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,54 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,27 (1H, s), 7,95 (1H, d, J= 6,4 Hz), 7,74 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,04-6,97 (3H, m), 4,60-4,51 (1H, m), 1,36 (3H, d, J= 7,0 Hz).

20 EJEMPLO 3  
Preparación de 6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 27)

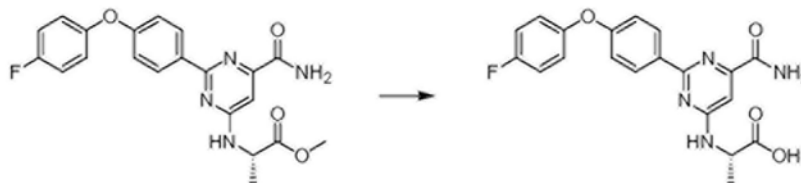
Esquema 7



25 Se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml, 8 mmol) a una suspensión lechosa de 3-carbamoil-4-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,363 g, 0,677 mmol) en dioxano (10 ml). Después de agitar durante 3 días, se concentró la reacción a vacío. Se repartió el residuo sólido entre 10 ml de AcOEt y 2 ml de solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M. Se diluyó la mezcla con 25 ml de AcOEt, 8 ml de agua y 25 ml de salmuera. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa cuatro veces con 25 ml de AcOEt. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a vacío. Se trituró el residuo con 2 ml de AcOEt/hexanos 1:1, se filtró y se aclaró una vez con 2 ml de AcOEt/hexanos 1:1. Se secó el sólido a vacío a 40 °C, dando el producto 6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo parduzco pálido (0,212 g, 0,486 mmol, 72 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8,50 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,36 (1H, s), 7,19-7,08 (4H, m), 7,03 (2H, d, J= 9,0 Hz), 5,32 (1H, s a), 4,14 (1H, s a), 3,62-3,47 (2H, m), 3,19-3,12 (1H, m), 3,08 (1H, dd, J= 13,4 Hz, 5,0 Hz), 2,87 (1H, dt, J= 12,7 Hz, 3,5 Hz). LC/MS:  $m/z=437,1$   $[M+H]^+$ .

35 EJEMPLO 4  
Preparación de ácido (S)-2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoico (compuesto n.º 28)

Esquema 8

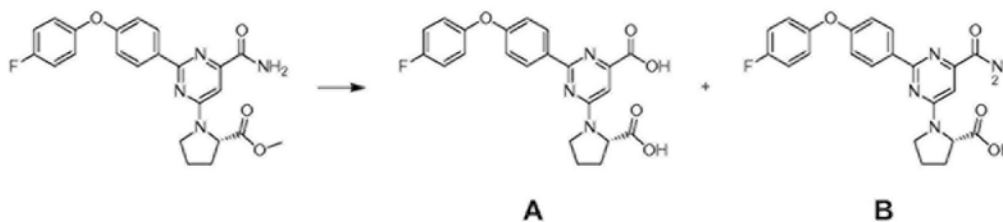


Se añadió LiOH•H<sub>2</sub>O (0,025 g, 0,60 mmol) a una solución de (S)-2-((6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoato de metilo (0,123 g, 0,300 mmol) en THF/agua 5:1 (5 ml). Después de agitar durante 3 días, se inactivó la reacción con HCl acuoso 1 N (0,60 ml). Se evaporó la mezcla a vacío y se cromatografió luego usando HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo al 40-100 % en agua (+0,1 % de TFA). Se combinaron las fracciones de producto y se concentraron, dando una suspensión sólida. Después de enfriarse, se filtró el precipitado sólido, se aclaró con agua y se secó a vacío a 50 °C, dando ácido (S)-2-((6-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoico en forma de un polvo blanco (0,049 g, 0,12 mmol, 41 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12,57 (1H, s), 8,50 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,29 (1H, s), 8,12 (1H, d, J= 6,1 Hz), 7,76 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,18-7,12 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,03 (2H, d, J= 8,8 Hz), 4,56 (1H, m), 1,44 (3H, d, J= 7,5 Hz). LC/MS: *m/z*= 397,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 5

Preparación de ácido (S)-6-(2-carboxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxílico (A) (compuesto n.º 29) y ácido (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico (B) (compuesto n.º 30)

Esquema 9



Se añadió LiOH•H<sub>2</sub>O (0,084 g, 2,00 mmol) a una mezcla de (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (0,439 g, 1,01 mmol) en THF/agua 5:1 (10 ml). Después de agitar 3 días, se inactivó la reacción con HCl acuoso 1 N (2,00 ml). Se evaporó la mezcla a vacío y se cromatografió luego usando HPLC en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo al 40-100 % en agua (+0,1 % de TFA). El primer producto en eluir fue ácido (S)-6-(2-carboxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxílico (A) seguido de ácido (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico (B). Separadamente, se combinaron fracciones de producto para cada producto y se concentraron, dando suspensiones sólidas. Se filtraron los precipitados sólidos, se aclararon con agua y se secaron a vacío a 50 °C, dando ácido (S)-6-(2-carboxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxílico (A) en forma de un polvo parduzco claro (0,170 g, 0,402 mmol, 40 % de rendimiento) y ácido (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico (B) en forma de un polvo blanquecino (0,125 g, 0,296 g, 29 % de rendimiento). Ácido (S)-6-(2-carboxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxílico (A): RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): existe en forma de una relación ~80:20 de rotámeros: 13,71-12,30 (2H, m a), 8,43 (0,4H, d, J= 8,8 Hz), 8,37 (1,6H, d, J= 8,8 Hz), 7,32-7,24 (2H, m), 7,20-7,13 (2H, m), 7,09-6,99 (2,8H, m), 6,79 (0,2H, s), 4,62-4,55 (1H, m), 3,87-3,48 (2H, m), 2,38-2,29 (1H, m), 2,24-1,98 (3H, m). LC/MS: *m/z*= 424,1 [M+H]<sup>+</sup>. Ácido (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico (B): RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): existe en forma de una relación ~80:20 de rotámeros: 13,05 (0,2H, s a), 12,60 (0,8H, s a), 8,57 (0,4H, d, J= 8,8 Hz), 8,51 (1,6H, d, J= 8,8 Hz), 8,35 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,20-7,13 (2H, m), 7,08-6,97 (2,8H, m), 6,79 (0,2H, s), 4,62-4,52 (1H, m), 3,86-3,72 (0,4H, m), 3,66-3,55 (1,6H, m), 2,40-2,28 (1H, m), 2,22-1,95 (3H, m). LC/MS: *m/z*= 423,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 6

Preparación de sal de ácido trifluoroacético del ácido (S)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxílico



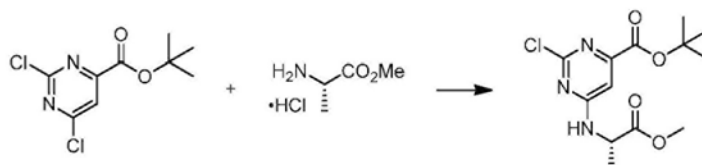
Esquema 10



2,6-Dicloropirimidin-4-carboxilato de terc-butilo:

- 5 Se añadieron  $iPr_2NEt$  (1,01 ml, 5,80 mmol) y terc-butanol (0,51 ml, 5,3 mmol) a una solución de cloruro de 2,6-dicloropirimidin-4-carbonilo (1,026 g, 4,85 mmol) en DCM (25 ml). Se agitó la mezcla durante una noche, se añadió luego piridina (0,39 ml, 4,8 mmol) y se continuó la agitación durante otra noche. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo resultante sobre gel de sílice con AcOEt al 0-40 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, dando 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido ceroso amarillo anaranjado (0,310 g, 1,24 mmol, 26 % de rendimiento). RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,15 (1H, s), 1,56 (9H, s). LC/MS:  $m/z= 271,1 [M+Na]^+$ .

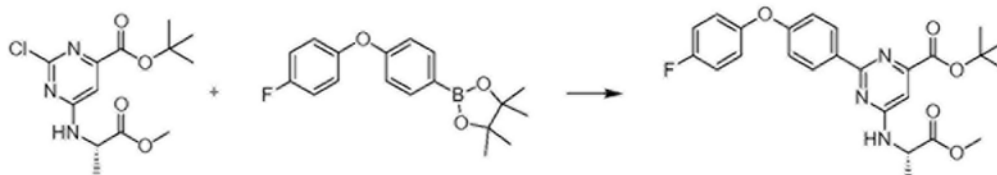
Esquema 11



- 15 (S)-2-Cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron clorhidrato de (S)-2-aminopropanoato de metilo (0,177 g, 1,27 mmol) e  $iPr_2NEt$  (0,48 ml, 2,8 mmol) a una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,310 g, 1,24 mmol) en acetonitrilo (5 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante una noche y se concentró luego a vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con AcOEt al 10-50 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, produciendo (S)-2-cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un vidrio incoloro (0,347 g, 1,10 mmol, 89 % de rendimiento). RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,70 (1H, d, J= 6,8 Hz), 7,12 (1H, s), 4,56-4,47 (1H, m), 3,65 (3H, s), 1,53 (9H, s), 1,39 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS:  $m/z= 316,2 [M+H]^+$ .

Esquema 12

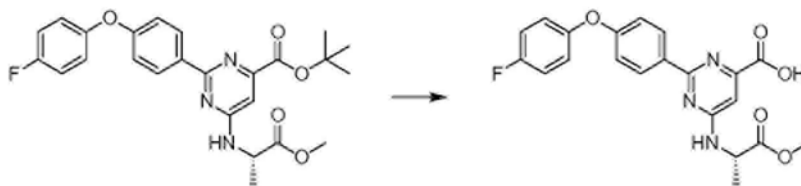


- 25 (S)-2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de terc-butilo (compuesto n.º 32):

30 Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,348 g, 1,11 mmol),  $Na_2CO_3$  acuoso 2 M (1,10 ml, 2,20 mmol) y  $PdCl_2(dppf)$  (0,050 g, 0,061 mmol) a una mezcla de (S)-2-cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,347 g, 1,10 mmol) en dioxano (10 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 80 °C durante 2 días. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con AcOEt al 10-40 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, dando (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo en forma de una espuma blanquecina (0,316 g, 0,676 mmol, 61 % de rendimiento). RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,31-8,25 (3H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 7,19-7,14 (2H, m), 7,06 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,04 (1H, s), 4,60-4,51 (1H, m), 3,63 (3H, s), 1,56 (9H, s), 1,44 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS:  $m/z= 468,2 [M+H]^+$ .

40

Esquema 13



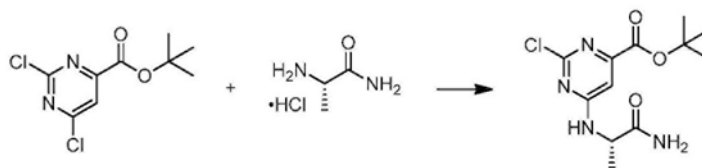
Sal de ácido trifluoroacético del ácido (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxílico (compuesto n.º 33):

5 Se añadió TFA (5 ml, 67 mmol) a una solución de (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de terc-butilo (0,312 g, 0,667 mmol) en DCM (10 ml). Después de agitar durante 3 días, se evaporó la reacción a vacío y se trituró el residuo con hexanos, se filtró y se secó bajo corriente de nitrógeno, dando ácido (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxílico en forma de la sal de ácido trifluoroacético en forma de un polvo de color crema (0,326 g, 0,620 mmol, 93 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,36-8,26 (3H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 7,20-7,13 (2H, m), 7,10-7,03 (3H, m), 4,60-4,52 (1H, m), 3,64 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz). LC/MS: *m/z* = 412,1 [M+H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 7

15 Preparación de ácido (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico (compuesto n.º 35)

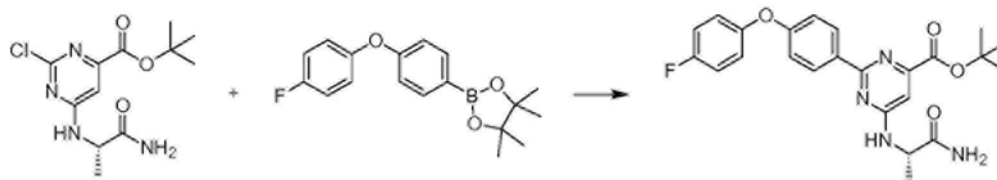
Esquema 14



20 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de terc-butilo:

Se añadieron clorhidrato de (S)-2-aminopropanamida (0,319 g, 2,56 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,96 ml, 5,5 mmol) a una solución de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de terc-butilo (0,626 g, 2,51 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 6h y se concentró luego a vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice usando AcOEt al 50-100 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de terc-butilo en forma de una espuma blanquecina (0,628 g, 2,09 mmol, 83 % de rendimiento). LC/MS: *m/z* = 301,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 15

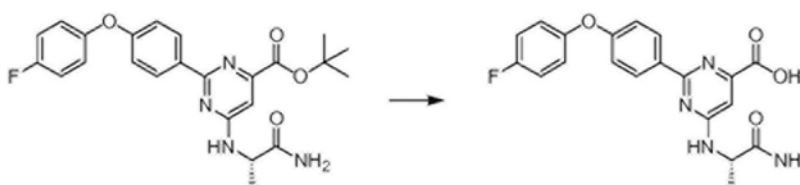


30 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxilato de terc-butilo (compuesto n.º 34):

35 Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,791 g, 2,52 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (2,1 ml, 4,2 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,087 g, 0,11 mmol) a una mezcla de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de terc-butilo (0,628 g, 2,09 mmol) en dioxano (10 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con AcOEt al 50-90 % en hexanos. Se evaporaron

las fracciones de producto a vacío, dando un residuo que se trituró con 5 ml de AcOEt/hexanos 1:1. Se filtró el sólido, se aclaró dos veces con 2 ml de AcOEt/hexanos 1:1 y se secó a vacío, dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxilato de terc-butilo en forma de un polvo de color crema (0,537 g, 1,19 mmol, 57 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,36 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,97 (1H, d, J= 6,6 Hz), 7,54 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,09-6,99 (4H, m), 4,59-4,50 (1H, m), 1,55 (9H, s), 1,36 (3H, d, J= 7,0 Hz). LC/MS: *m/z*= 453,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 16



10 Ácido (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico:

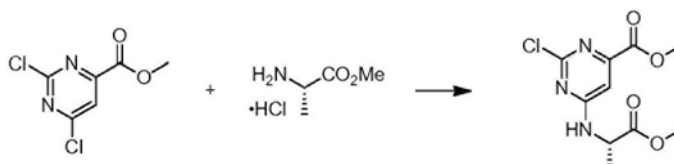
Se añadió TFA (5 ml, 67 mmol) a una suspensión de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxilato de terc-butilo (0,426 g, 0,941 mmol) en DCM (10 ml). Después de agitar durante una noche, se evaporó la reacción a vacío y se trituró el residuo con 3 ml de acetonitrilo, se filtró, se aclaró una vez con 1 ml de acetonitrilo y se secó a vacío a 40 °C, dando ácido (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico en forma de un polvo blanquecino (0,343 g, 0,865 mmol, 92 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,40 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,05 (1H, d, J= 6,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,19-7,14 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,07-7,01 (3H, m), 4,61-4,52 (1H, m), 1,37 (3H, d, J= 7,0 Hz). LC/MS: *m/z*= 397,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

EJEMPLO 8

Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 14)

Esquema 17



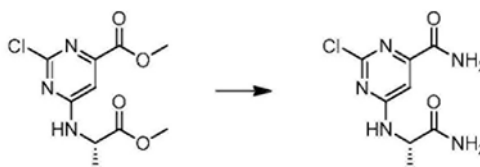
25

(S)-2-Cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo:

Se añadieron clorhidrato de (S)-2-aminopropanoato de metilo (3,497 g, 25,05 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (9,6 ml, 55,1 mmol) a una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (5,175 g, 25,00 mmol) en acetonitrilo (100 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante una noche y se concentró luego a vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con AcOEt al 30-70 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, produciendo (S)-2-cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo en forma de un aceite amarillo anaranjado espeso (4,194 g, 15,33 mmol, 61 % de rendimiento). LC/MS: *m/z*= 274,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Esquema 18

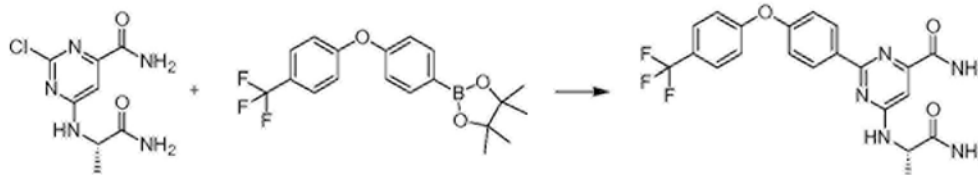


35

(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida:

Se calentó una solución de (S)-2-cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo (3,719 g, 13,59 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (20 ml, 140 mmol) en un tubo sellado durante 3 días a 50 °C. Después de enfriarse, se filtró el sólido precipitado, se aclaró con MeOH (2 x 5 ml) y se secó luego a vacío a 40 °C, dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo amarillo pálido (2,946 g, 12,09 mmol, 89 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=244,2$   $[M+H]^+$ .

Esquema 19



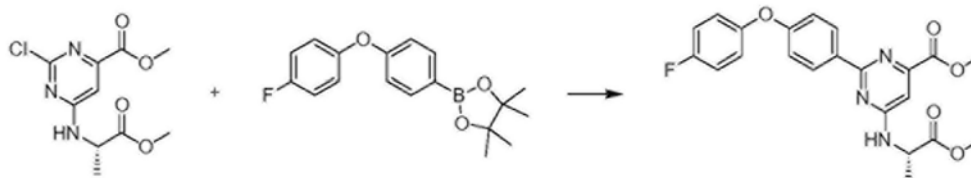
(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

Se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (0,403 g, 1,11 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 2 M (1,0 ml, 2,0 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,044 g, 0,054 mmol) a una suspensión de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (0,244 g, 1,00 mmol) en dioxano (5,0 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 50-100 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío y se trituró el sólido resultante con 2 ml de MeOH, se filtró y se secó a vacío a 42 °C, dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo de color crema (0,283 g, 0,635 mmol, 64 % de rendimiento). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,61 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 8,31 (1H, s), 7,98 (1H, d,  $J=6,4$  Hz), 7,80-7,73 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,25-7,16 (4H, m), 7,11 (1H, s), 7,01 (1H, s), 4,62-4,53 (1H, m), 1,37 (3H, d,  $J=7,0$  Hz). LC/MS:  $m/z=446,1$   $[M+H]^+$ .

EJEMPLO 9

Preparación de ácido (S)-6-((1-carboxietil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico (compuesto n.º 40)

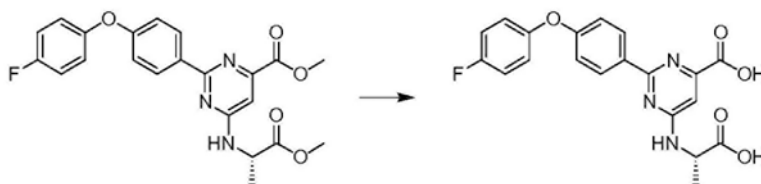
Esquema 20



(S)-2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo (compuesto n.º 39):

Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,651 g, 21,17 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 2 M (17,6 ml, 35,2 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,727 g, 0,89 mmol) a una mezcla de (S)-2-cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo (4,826 g, 17,63 mmol) en dioxano (100 ml). Se barrió el matraz con argón, se selló y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 30 minutos. Se rompió el matraz. Se repartió lo más posible de la mezcla de reacción entre metanol y hexanos. Se retiraron los hexanos y se lavó la capa de metanol una segunda vez. Se evaporó la fracción de metanol a vacío y se cromatografió sobre gel de sílice con AcOEt al 20-60 % en hexanos. Se aislaron las fracciones de producto, se evaporaron a vacío y se cromatografiaron una segunda vez sobre gel de sílice con AcOEt al 10-50 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío y se trituró el sólido resultante con 2 ml de MeOH, se filtró, se aclaró una vez con 1 ml de MeOH y se secó a vacío a 40 °C, dando (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo en forma de un polvo amarillo (0,140 g, 0,329 mmol, 2 % de rendimiento). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,34-8,25 (3H, m), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,14 (2H, m), 7,10 (1H, s), 7,06 (2H, d,  $J=8,8$  Hz), 4,60-4,52 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,64 (3H, s), 1,45 (3H, d,  $J=7,2$  Hz). LC/MS:  $m/z=426,1$   $[M+H]^+$ .

Esquema 21

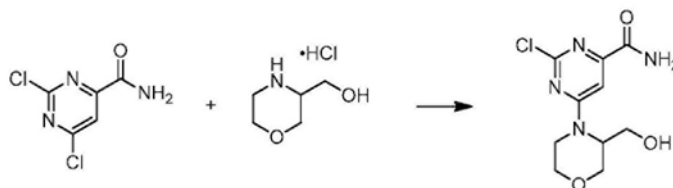


Ácido (S)-6-((1-carboxietil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico:

- 5 Se añadió LiOH•H<sub>2</sub>O (0,030 g, 0,71 mmol) a una solución de (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de metilo (0,125 g, 0,294 mmol) en THF/agua 5:1 (5 ml) en porciones durante 2 días. Después de la adición final, se agitó la reacción durante 2 h, se diluyó luego con 5 ml de agua y se neutralizó con 0,70 ml de solución de HCl acuosa 1 N. Se filtró el sólido resultante, se secó a vacío a 40 °C, se trituró con 2 ml de AcOEt al 20 % en hexanos y luego hexanos, se filtró y se secó a vacío a 40 °C, dando ácido (S)-6-((1-carboxietil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico en forma de un polvo parduzco pálido (0,094 g, 0,24 mmol, 81 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,21 (1H, s a), 12,63 (1H, s a), 8,37 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,16 (1H, d, J= 6,6 Hz), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,05 (2H, d, J= 9,0 Hz), 4,57-4,47 (1H, m), 1,44 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z*= 398,0 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 EJEMPLO 10  
Preparación de 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 41)  
Esquema 22

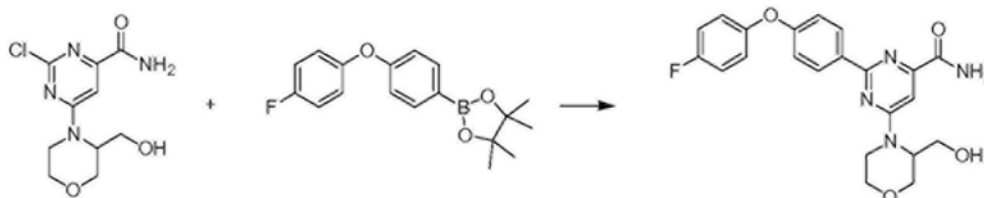
Esquema 22



- 20 2-Cloro-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida:

- Se añadieron clorhidrato de morfolin-3-ilmctanol (0,310 g, 2,02 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,77 ml, 4,4 mmol) a una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida (0,384 g, 2,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante una noche y se concentró luego a vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 25-75 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, produciendo 2-cloro-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido parduzco pálido (0,501 g, 1,84 mmol, 92 % de rendimiento). LC/MS: *m/z*= 273,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 23



- 30 2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida:

- Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,637 g, 2,03 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (1,8 ml, 3,6 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,078 g, 0,096 mmol) a una mezcla de 2-cloro-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida (0,501 g, 1,84 mmol) en dioxano (10 ml). Se barrió el recipiente de

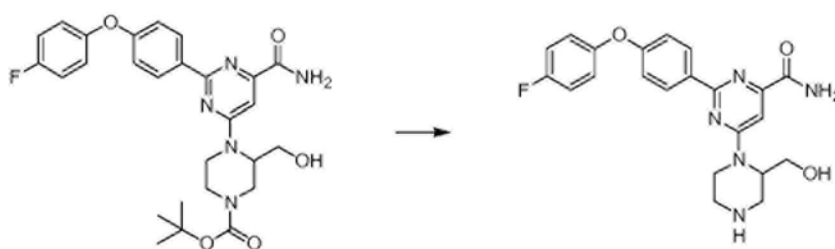
- 35

reacción con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatógrafió el residuo sobre gel de sílice con 25-75 % de acetona en hexanos. Se evaporaron a vacío las fracciones de producto que eran menos de un 97 % isoméricamente puras y se trituró el sólido resultante con 3 ml de acetona, se filtró y se aclaró con 1 ml de acetona. Se combinó luego este sólido con las fracciones de la cromatografía que eran más de un 97 % isoméricamente puras. Se trituró este material combinado con 5 ml de acetona, se filtró y se aclaró una vez con 5 ml de acetona. Se secó el sólido a vacío a 40 °C, produciendo 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo blanquecino (0,384 g, 0,905 mmol, 49 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,54 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,35 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 7,04 (2H, d, J= 9,0 Hz), 4,99 (1H, t, J= 5,7Hz), 4,60 (1H, s muy ancho), 4,14 (1H, s muy ancho), 4,04 (1H, d, J= 11,4 Hz), 3,94 (1H, dd, J= 11,6 Hz, 3,5 Hz), 3,76-3,68 (1H, m), 3,59-3,43 (3H, m), 3,25-3,13 (1H, m). LC/MS: *m/z*= 425,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 11

Preparación de 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 48)

## Esquema 24

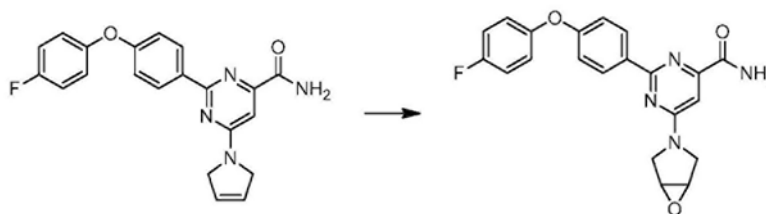


Se añadió HCl 4 M en dioxano (5 ml, 20 mmol) a una solución de 4-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,848 g, 1,62 mmol) en dioxano (25 ml). Después de agitar durante una noche, se concentró la reacción a vacío. Se trituró el residuo con 10 ml de acetonitrilo, se filtró y se aclaró con 10 ml de acetonitrilo. Se suspendió sucesivamente luego el sólido y se filtró tres veces con acetonitrilo caliente. Se repartió luego el residuo sólido entre 10 ml de AcOEt y 2 ml de solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosa 2 M. Se diluyó la mezcla con 50 ml de AcOEt y 25 ml de agua, se retiró la capa orgánica y se lavó la emulsión acuosa una vez más con 50 ml de AcOEt. Se filtró la emulsión acuosa y se aclaró con agua. Se trituró el sólido pastoso resultante con 2 ml de acetonitrilo, se filtró, se aclaró una vez con 1 ml de acetonitrilo y se secó a vacío, dando 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo parduzco pálido (0,198 g, 0,468 mmol, 29 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,52 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,32 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,22-7,12 (3H, m), 7,04 (2H, d, J= 8,8 Hz), 4,85 (1H, s), 4,79-4,60 (1H, s muy ancho), 3,83-3,74 (1H, m), 3,56 (1H, s a), 3,17-3,09 (1H, m), 3,05-2,94 (2H, m), 2,73-2,65 (1H, m), 2,63-2,54 (1H, m), 2,49-2,32 (2H, m). LC/MS: *m/z*= 424,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 12

Preparación de 6-(3,4-dihidropirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 49)

## Esquema 25

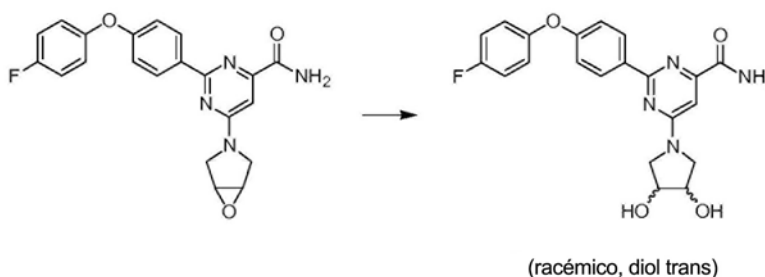


6-(6-Oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

Se añadió mCPBA (0,201 g, 0,897 mmol, 77 % de sólido) a una suspensión de 6-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (0,333 g, 0,885 mmol) en DCM (25 ml). Después de 2 h, se añadió más mCPBA (0,198 g, 0,883 mmol, 77 % de sólido). Después de agitar durante una noche, se añadió más mCPBA (0,202 g, 0,901 mmol, 77 % de sólido) y se calentó la reacción a reflujo. Después de 5 h, se añadió más mCPBA (0,200 g, 0,892 mmol, 77 % de sólido). Después de 2 h, se añadió más mCPBA (0,202 g, 0,901 mmol, 77 % de sólido) y se continuó el reflujo durante una noche. Cuando se enfrió, se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de

DCM, se lavó dos veces con 25 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada y una vez con 25 ml de salmuera. Se secaron las capas orgánicas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta un residuo. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 25-75 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío y se trituró el sólido resultante con 1 ml de acetona, se filtró, se aclaró con 0,5 ml de acetona y se secó a vacío a 40 °C, dando 6-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo blanquecino (0,052 g, 0,13 mmol, 15 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=393,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 26



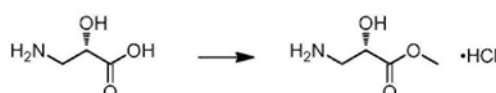
10 6-(3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

Se añadió una solución de HClO<sub>4</sub> al 60 % (0,1 ml) a una suspensión de 6-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (0,050 g, 0,13 mmol) en THF (5 ml) y agua (1 ml). Después de agitar durante una noche, se calentó la reacción a 50 °C durante 2 días. Después de enfriar la reacción, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sólido y se evaporó a vacío. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 50-100 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto y se disolvió el residuo resultante en 1 ml de acetonitrilo con calentamiento. Tras enfriarse, se formó un sólido. Se filtró el sólido y se aclaró una vez con 1 ml de acetonitrilo. Se suspendió el sólido restante en 1 ml de acetonitrilo caliente, se filtró y se secó al aire, dando 6-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo cristalino fino (0,009 g, 0,02 mmol, 17 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,55 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,34 (1H, d, J= 2,4 Hz), 7,88 (1H, d, J= 2,4 Hz), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,05 (2H, d, J= 9,0 Hz), 6,90 (1H, s), 5,29 (1H, d, J= 3,7 Hz), 5,22 (1H, d, J= 3,3 Hz), 4,14-4,10 (1H, m), 4,09-4,05 (1H, m), 3,76-3,63 (3H, m), 3,35-3,30 (1H, m). LC/MS:  $m/z=411,1$  [M+H]<sup>+</sup>.

EJEMPLO 13

25 Preparación de (S)-6-((3-amino-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 50)

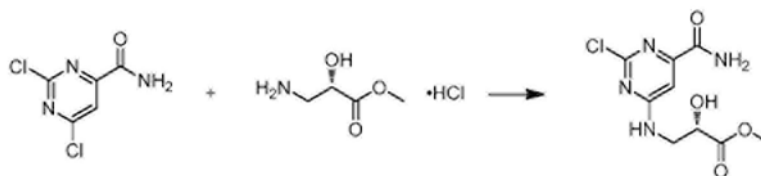
Esquema 27



30 Clorhidrato de (S)-3-amino-2-hidroxiopropanoato de metilo:

Se añadió SOCl<sub>2</sub> (2,0 ml, 27 mmol) a una suspensión enfriada con hielo de ácido (S)-3-amino-2-hidroxiopropanoico (0,904 g) en MeOH (15 ml) durante ~2,5 minutos. Después de la adición, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se evaporó la reacción a vacío. Se añadió MeOH y se evaporó la mezcla a vacío una segunda vez, dando el producto clorhidrato de (S)-3-amino-2-hidroxiopropanoato de metilo en forma de un aceite incoloro. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,16 (3H, s), 6,36 (1H, s), 4,38 (1H, d, J= 8,3 Hz), 3,68 (3H, s), 3,10 (1H, dd, J= 12,9 Hz, 3,7 Hz), 2,90 (1H, dd, J= 12,9 Hz, 8,6 Hz).

Esquema 28

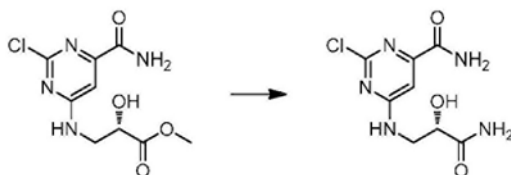


(S)-3-((6-Carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiopropanoato de metilo:

- 5 Se añadieron 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida (0,385 g, 2,01 mmol) e  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,77 ml, 4,4 mmol) a una mezcla de clorhidrato de (S)-3-amino-2-hidroxiopropanoato de metilo (0,333 g, 2,14 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante una noche y luego se enfrió. Se filtró el sólido precipitado, se aclaró una vez con 2 ml de acetonitrilo y se secó al aire, dando (S)-3-((6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiopropanoato de metilo en forma de un polvo de color melocotón pálido (0,421 g, 1,53 mmol, 76 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z= 275,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

Esquema 29

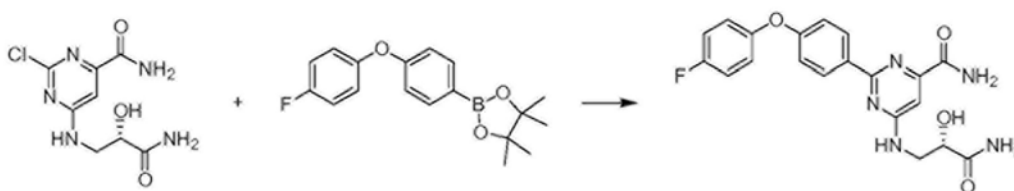


(S)-6-((3-Amino-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida:

- 15 Se calentó una mezcla de (S)-3-((6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiopropanoato de metilo (0,421 g, 1,53 mmol) y amoníaco 7 M en MeOH (10 ml, 70 mmol) en un tubo sellado a 50 °C durante una noche. Se filtró el sólido precipitado de la mezcla de reacción, se aclaró una vez con 5 ml de MeOH y se secó al aire, dando (S)-6-((3-amino-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo parduzco claro (0,372 g, 1,43 mmol, 94 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z= 260,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20

Esquema 30



(S)-6-((3-Amino-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

- 25 Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,494 g, 1,57 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 2 M (1,45 ml, 2,90 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,063 g, 0,077 mmol) a una mezcla de (S)-6-((3-amino-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (0,372 g, 1,43 mmol) en dioxano (10 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se trituró el residuo con 25 ml de acetona. Se filtró el sólido insoluble y se lavó sucesivamente con agua, MeOH, HCl acuoso 1 N, agua y MeOH. Se disolvió luego el sólido en 3 ml de DMSO con calentamiento y se diluyó con 15 ml de MeOH. Tras reposo, la solución depositó un sólido que se filtró y aclaró dos veces con 5 ml de MeOH y una vez con acetonitrilo/DMSO 2:1. Se purificó el sólido restante por cromatografía en fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo al 40-70 % en agua (+0,1 % de TFA). Se combinaron las fracciones de producto y se liofilizaron, dando (S)-6-((3-amino-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo de color crema (0,115 g, 0,280 mmol, 20 % de rendimiento). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,54 (2H, d,  $J= 8,1$  Hz), 8,26 (1H, s), 7,91-7,84 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,33-7,23 (4H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,08-7,01

35



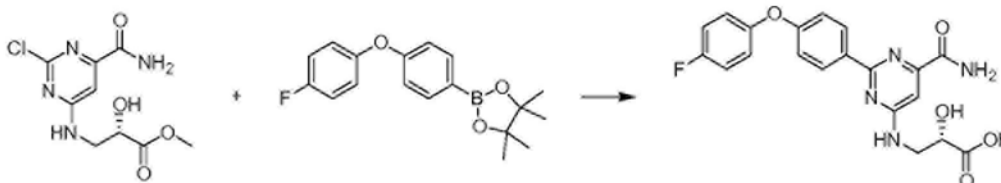
(3H, m), 5,78 (1H, s a), 4,14-4,07 (1H, m), 3,92-3,83 (1H, m), 3,53-3,45 (1H, m). LC/MS:  $m/z=412,0$   $[M+H]^+$ .

## EJEMPLO 14

Preparación de ácido (S)-3-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiopropanoico (compuesto n.º 51)

5

## Esquema 31



Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,517 g, 1,65 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 2 M (1,50 ml, 3,00 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,066 g, 0,081 mmol) a una mezcla de (S)-3-((6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiopropanoato de metilo (0,408 g, 1,49 mmol) en dioxano (10 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriarse, se diluyó la mezcla de reacción con acetona y se decantó. Se añadió agua al residuo insoluble para elaborar una suspensión. Se filtró el sólido, se lavó sucesivamente con agua, acetona, HCl acuoso 1 N y luego MeOH. Se secó el sólido a vacío a 40 °C, dando el producto ácido (S)-3-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiopropanoico en forma de un polvo parduzco claro (0,053 g, 0,13 mmol, 9 % de rendimiento). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 12,61 (1H, s), 8,53 (2H, d,  $J=8,3$  Hz), 8,27 (1H, s), 7,99-7,93 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,08-7,01 (3H, m), 5,60 (1H, s), 4,26 (1H, s), 3,90-3,80 (1H, s), 3,64-3,54 (1H, m). LC/MS:  $m/z=413,1$   $[M+H]^+$ .

10

15

## EJEMPLO 15

Preparación de 6-(N-(2,3-dihidroxiopropil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 53)

20

## Esquema 32



N-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metanosulfonamida:

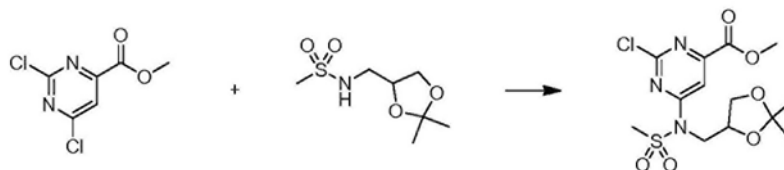
25

Se añadió piridina (2,90 ml, 35,9 mmol) a una solución de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (4,616 g, 35,19 mmol) en dietiléter (100 ml). Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (2,75 ml, 35,4 mmol) en dietiléter (50 ml) a la solución de amina durante 30 minutos. Después de agitar durante 2 h, se lavó la reacción una vez con 25 ml de agua y luego dos veces con 25 ml de salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta un residuo. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con AcOEt al 0-100 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, dando N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metanosulfonamida en forma de un aceite casi incoloro (0,875 g, 4,18 mmol, 12 % de rendimiento). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7,17 (1H, t,  $J=6,4$ Hz), 4,13-4,06 (1H, m), 3,98 (1H, dd,  $J=8,3$ Hz, 6,4Hz), 3,66 (1H, dd,  $J=8,3$ Hz, 5,7Hz), 3,09-2,98 (2H, m), 2,91 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,26 (3H, s).

30

35

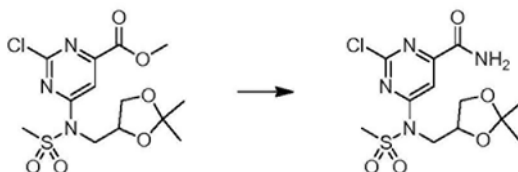
## Esquema 33



2-Cloro-6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)pirimidin-4-carboxilato de metilo:

Se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,193 g, 4,83 mmol) a una solución de N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metanosulfonamida (0,875 g, 4,18 mmol) en DMF (25 ml). Después de 10 minutos, se añadió 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (0,871 g, 4,21 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se diluyó la mezcla de reacción en 100 ml de agua y se extrajo tres veces con 50 ml de AcOEt. Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con 25 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta un residuo. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con AcOEt al 30-60 % en hexanos. Se concentraron las fracciones de producto a vacío. Después de asentarse durante una noche, se formó un sólido cristalino. Se decantó el sólido y se secó a vacío, dando 2-cloro-6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)pirimidin-4-carboxilato de metilo en forma de un polvo de color crema (0,911 g, 2,40 mmol, 57 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=380,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

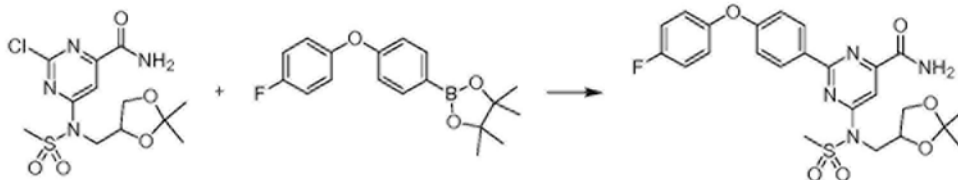
Esquema 34



2-Cloro-6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)pirimidin-4-carboxamida:

Se añadió amoníaco 7 M en MeOH (10 ml, 70 mmol) a una mezcla de 2-cloro-6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)pirimidin-4-carboxilato de metilo (0,911 g, 2,40 mmol) en MeOH (10 ml). Empezó como una suspensión, luego se disolvió y dio luego un precipitado. Después de 3 h, se filtró el sólido, se aclaró una vez con 5 ml de MeOH y se secó al aire, dando el producto 2-cloro-6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo blanco (0,715 g, 1,96 mmol, 82 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=365,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

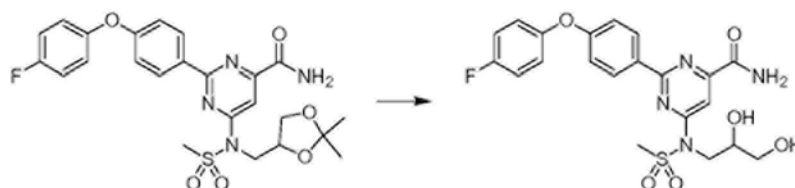
Esquema 35



6-(N-((2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 52):

Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,379 g, 1,21 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (1,0 ml, 2,0 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,046 g, 0,056 mmol) a una mezcla de 2-cloro-6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)pirimidin-4-carboxamida (0,365 g, 1,00 mmol) en dioxano (5 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío hasta un residuo. Se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con AcOEt al 30-80 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto hasta un residuo y se trituraron con 5 ml de AcOEt/hexanos 1:1. Se filtró el sólido, se aclaró dos veces con 1 ml de AcOEt/hexanos 1:1 y se secó a vacío a 40 °C, dando 6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo naranja parduzco (0,416 g, 0,805 mmol, 80 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,61-8,55 (3H, m), 8,01 (1H, s), 7,94-7,91 (1H, m), 7,33-7,26 (2H, m), 7,23-7,17 (2H, m), 7,10 (2H, d, J= 9,0 Hz), 4,44-4,37 (1H, m), 4,35-4,28 (1H, m), 4,22-4,15 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J= 8,8 Hz, 6,6 Hz), 3,81 (1H, dd, J= 8,6 Hz, 5,3 Hz), 3,52 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,23 (3H, s). LC/MS:  $m/z=517,2$  [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 36

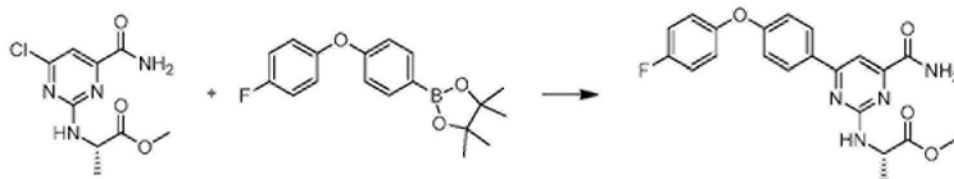


6-(N-(2,3-Dihidroxiopropil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

- 5 Se añadió HCl 4 M en dioxano (1,0 ml) a una suspensión de 6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (0,308 g, 0,596 mmol) en DCM/MeOH 85:15 (5 ml). Después de 1 hora, se añadió agua (0,5 ml) y se formó un sólido. Después de 1 hora, se filtró el sólido y se lavó sucesivamente dos veces con 2 ml de DCM, dos veces con 1 ml de MeOH, una vez con 3 ml de MeOH y dos veces con 1 ml de DCM. Se secó el sólido a vacío a 40 °C, dando 6-(N-(2,3-dihidroxiopropil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo blanco (0,200 g, 0,420 mmol, 70 % de rendimiento).  
 10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,63-8,54 (3H, m), 8,01 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,33-7,26 (2H, m), 7,23-7,17 (2H, m), 7,09 (2H, d, J= 8,8 Hz), 5,08 (1H, d, J= 5,5 Hz), 4,80 (1H, t, J= 5,7 Hz), 4,31-4,24 (1H, m), 4,05-3,96 (1H, m), 3,86-3,77 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,45-3,35 (2H, m). LC/MS: *m/z*= 477,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15 EJEMPLO 16  
 Preparación de (S)-2-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 54)

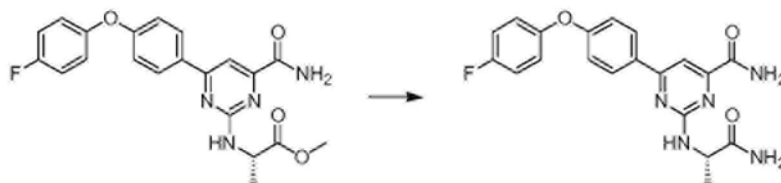
Esquema 37



- 20 (S)-2-((4-Carbamoil-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-il)amino)propanoato de metilo:

- Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,861 g, 2,74 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (2,50 ml, 5,00 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,105 g, 0,129 mmol) a una mezcla de (S)-2-((4-carbamoil-6-cloropirimidin-2-il)amino)propanoato de metilo (0,642 g, 2,48 mmol) en dioxano (12,5 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 20-60 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, dando (S)-2-((4-carbamoil-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-il)amino)propanoato de metilo en forma de un vidrio amarillo parduzco (0,911 g, 2,22 mmol, 89 % de rendimiento). LC/MS: *m/z*= 411,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 38



- 30 (S)-2-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

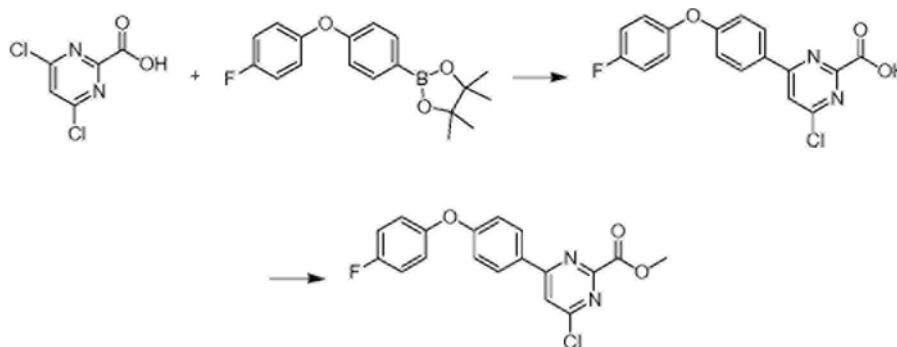
- Se calentó una solución de (S)-2-((4-carbamoil-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-il)amino)propanoato de metilo (0,911 g, 2,22 mmol) en amoniaco 7 M en metanol (20 ml, 140 mmol) en un tubo sellado durante 4 días a 50 °C. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con

acetona al 50-100 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío y se trituró el sólido resultante con 10 ml de acetona/hexanos 1:1. Se filtró el sólido, se aclaró una vez con 5 ml de acetona/hexanos 1:1 y se secó a vacío a 40 °C, dando (S)-2-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo blanco (0,713 g, 1,80 mmol, 81 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8,20 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,21-7,08 (4H, m), 7,06 (2H, d, J= 8,8 Hz), 4,47 (1H, s a), 1,54 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z*= 396,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 17

Preparación de (S)-4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-carboxamida (compuesto n.º 55)

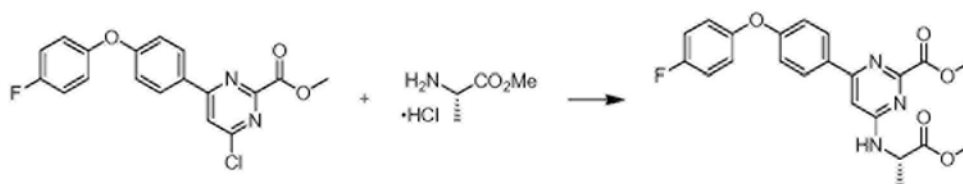
## Esquema 39



4-Cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-carboxilato de metilo:

Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,459 g, 11,01 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (10,0 ml, 20,0 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,413 g, 0,506 mmol) a una mezcla de ácido 4,6-dicloropirimidin-2-carboxílico (1,931 g, 10,01 mmol) en dioxano (50 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de enfriarse, se repartió la reacción entre 100 ml de AcOEt y 50 ml de agua. Se formó algo de sólido y se filtró. Se separaron las capas orgánicas y se lavaron una vez más con 25 ml de salmuera, lo que causó que se formara más sólido. Se recombinaron la capa orgánica y los sólidos filtrados y se evaporaron a vacío. Se añadieron a este residuo MeOH (100 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h, se enfrió luego y se inactivó mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> sólido. Se evaporó la mezcla a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con AcOEt al 5-30 %/hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto y se trituró el residuo con 10 ml de AcOEt/hexanos 1:1. Se filtró el sólido, se aclaró dos veces con 2 ml de AcOEt/hexanos 1:1 y se secó al aire, dando 4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-carboxilato de metilo en forma de un polvo blanco (1,240 g, 3,46 mmol, 35 % de rendimiento). LC/MS: *m/z*= 359,2 [M+H]<sup>+</sup>.

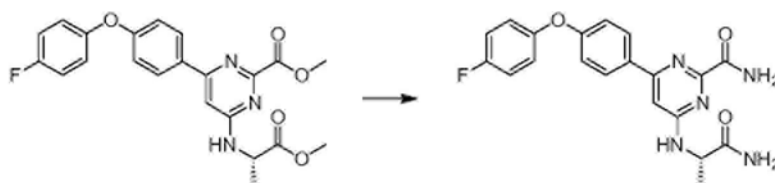
## Esquema 40



(S)-4-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo:

Se añadieron clorhidrato de (S)-2-aminopropanoato de metilo (0,310 g, 2,22 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (0,77 ml, 4,4 mmol) a una suspensión de 4-cloro-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-carboxilato de metilo (0,719 g, 2,00 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante 2 h y luego a 80 °C durante 6 días. Se evaporó la mezcla a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con AcOEt al 20-60 %/hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, dando (S)-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo en forma de un aceite parduzco pálido (0,479 g, 1,13 mmol, 56 % de rendimiento). LC/MS: *m/z*= 426,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 41

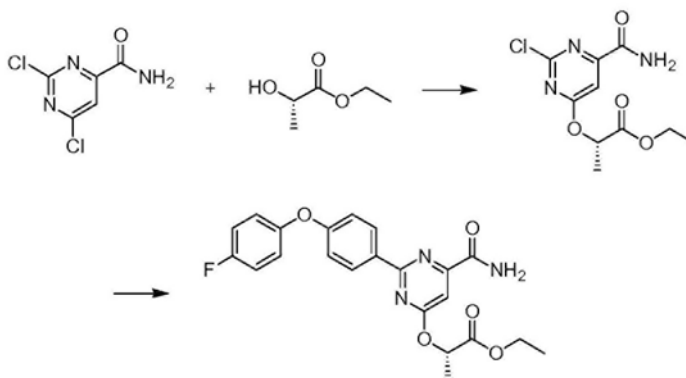


(S)-4-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-carboxamida:

5 Se calentó una solución de (S)-4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-2-carboxilato de metilo (0,479 g, 1,13 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (70 ml) en un tubo sellado durante una noche a 50 °C. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío. Se trituró el residuo con 5 ml de acetona/hexanos 1:1, se filtró, se aclaró una vez con 5 ml de acetona/hexanos 1:1 y se secó a vacío a 40 °C, dando (S)-4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-carboxamida en forma de un polvo blanco (0,344 g, 0,870 mmol, 77 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,08 (2H, d a, J= 6,6 Hz), 8,01 (1H, s), 7,77 (1H, d a, J= 6,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,21-7,14 (2H, m), 7,13-7,04 (4H, m), 4,69-4,58 (1H, m), 1,33 (3H, d, J= 6,8 Hz). LC/MS: *m/z*= 396,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 EJEMPLO 18  
Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 56)

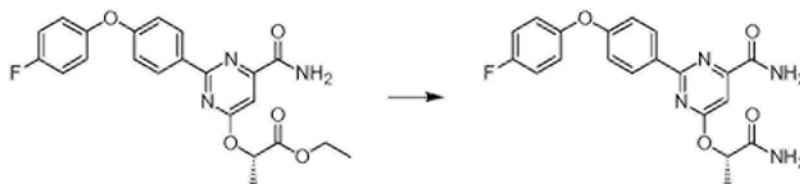
Esquema 42



20 (S)-2-((6-Carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)propanato de etilo:

Se añadió (S)-2-hidroxipropanoato de etilo (0,26 ml, 2,3 mmol) a una solución de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida (0,385 g, 2,01 mmol) en THF (10 ml). Se enfrió la mezcla en un baño de hielo seco-acetona y se añadió NaH al 60 % en aceite mineral (0,094 g, 2,4 mmol). Se dejó calentar la reacción lentamente y después de 2 h se inactivó con 2 ml de solución de ácido cítrico al 10 %. Se repartió la mezcla de reacción entre 50 ml de AcOEt y 25 ml de salmuera y se secó la fracción orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en dioxano (10 ml) y se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,691 g, 2,20 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (2,0 ml, 4,0 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,091 g, 0,11 mmol). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 10-50 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, dando (S)-2-((6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)propanato de etilo en forma de un aceite parduzco pálido (0,762 g, 1,79 mmol, 90 % de rendimiento). LC/MS: *m/z*= 426,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 43



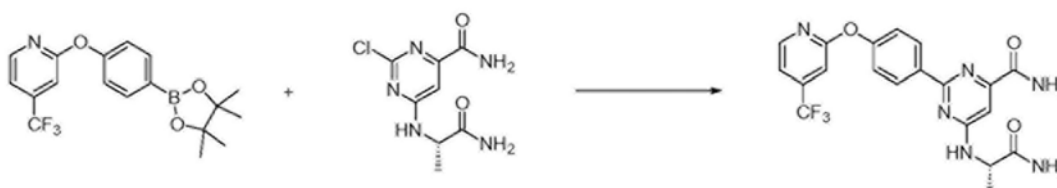
(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

- 5 Se calentó una solución de (S)-2-((6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)propanoato de etilo (0,762 g, 1,79 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (10 ml, 70 mmol) en un tubo sellado durante una noche a 50 °C. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatógrafió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 25-100 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío y se trituró el residuo con 5 ml de MeOH. Se filtró el sólido y se aclaró de nuevo con 2 ml de MeOH. Se evaporaron a vacío el filtrado de MeOH y los lavados y se trituraron con 2 ml de MeOH, se filtraron y se aclararon de nuevo con 1 ml de MeOH. Se combinaron el primer y segundo lote de sólido y se secaron a vacío a 40 °C, dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo blanco (0,220 g, 0,555 mmol, 31 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,59 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,50 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,33-7,25 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,23-7,15 (3H, m), 7,06 (2H, d, J= 8,8 Hz), 5,36 (1H, c, J= 6,8 Hz), 1,52 (3H, d, J= 7,0 Hz). LC/MS: *m/z*= 397,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10
- 15

## EJEMPLO 19

Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((4-trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 57)

Esquema 44

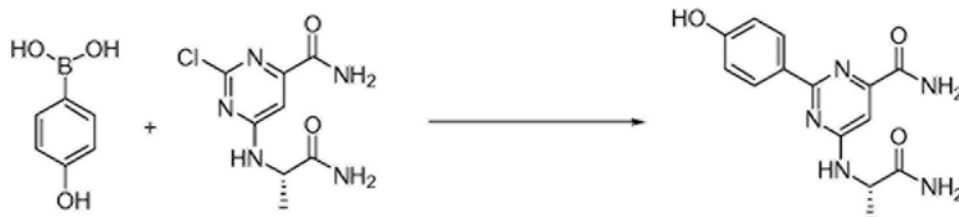


- 20
- 25 Se calentó a 100 °C durante 2 h un vial de vidrio sellado que contenía una mezcla de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-4-(trifluorometil)piridina (182 mg, 0,5 mmol), amida del ácido 6-(1-carbamoyl-2-cloropirimidin-4-carboxílico (122 mg, 0,5 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (28 mg, 0,04 mmol, Aldrich), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (325 mg, 1 mmol, Aldrich) en un disolvente mixto de etilenglicoldimetiléter (1 ml), agua (1 ml) y etanol (0,5 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con salmuera (2 ml) y se extrajo con AcOEt (2 X 25 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (MeOH al 0-10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((4-trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido blanco, que se trituró adicionalmente con metanol y se secó a vacío (59 mg, 26 %). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,60 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, J= 5,2 Hz), 8,32 (1H, a), 7,98 (1H, d, J= 6,8 Hz), 7,74 (1H, s a), 7,57-7,52 (3H, m), 7,27 (2H, d, J= 6,4 Hz), 7,13 (1H, s), 7,02 (1H, s a), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z*= 447 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30

## EJEMPLO 20

- 35 Preparación de amida del ácido 6-((S)-1-carbamoyl-2-(4-hidroxifenil)pirimidin-4-carboxílico (compuesto n.º 65)

Esquema 45

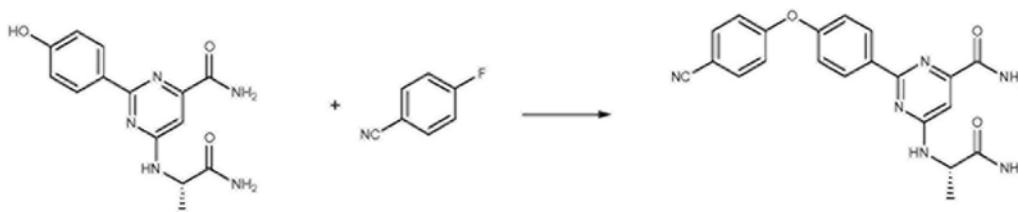


Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con ácido 4-hidroxifenilborónico (1 g, 7,25 mmol), amida del ácido 6-((S)-1-carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-carboxylic (7,25 mmol, 1,76 g), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Aldrich, 0,5 mmol, 0,3562 g), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,25 ml, solución acuosa 2 M) y dioxano (5 ml). Se barrió el matraz con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 16 h, en cuyo momento se completó la reacción. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se suspendió el residuo en MeOH al 50 % en DCM, se filtró a vacío y se desechó la torta de filtrado. Se concentró el filtrado a presión reducida y se suspendió en DCM, se agitó durante 1 hora y se filtró por filtración a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo marrón claro (2 g, 91 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) 8,25-8,09 (m, 2H), 7,09-6,92 (m, 1H), 6,82-6,70 (m, 2H), 4,62-4,40 (m, 1H), 1,49-1,31 (m, 3H). LC/MS: *m/z* 301 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 21

Preparación de amida del ácido 6-((S)-1-carbamoyl-2-[4-(4-cyanofenoxi)fenil]pirimidin-4-carboxílico (compuesto n.º 66)

Esquema 46

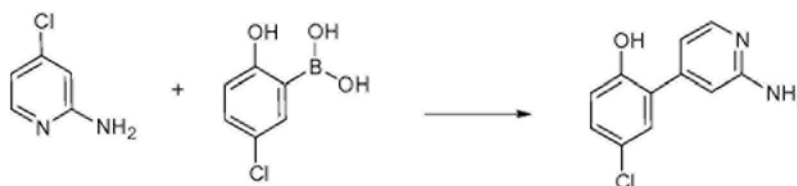


Se cargó un vial de 50 ml con un septo de tapa a rosca con amida del ácido 6-((S)-1-carbamoyl-2-(4-hydroxyphenyl)pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-carboxylic (100 mg, 0,3 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (40 mg, 0,3 mmol), carbonato de potasio (92 mg, 0,7 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 ml). Se barrió el matraz con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 16 h, en cuyo momento se completó la reacción. Se diluyó luego la mezcla con 20 ml de agua y se extrajo con 2 x 20 ml de AcOEt. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en metanol al 20 %/cloroformo y se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice. Se concentraron las fracciones que contenían el material deseado y se suspendieron en una solución de AcOEt al 20 %/hexano. Se filtró la suspensión a vacío y se dejó pasar aire por la torta durante una hora. Se transfirió luego la torta a un vial de centelleo, se pulverizó y se calentó a vacío durante una hora, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg, 33 %). RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,66-8,59 (m, 2H), 8,35-8,28 (s, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,79-7,70 (s, 1H), 7,59-7,51 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 7,14-7,08 (s, 1H), 7,05-6,97 (s, 1H), 4,64-4,49 (m, 1H), 1,43-1,31 (m, 3H). LC/MS: *m/z* 402 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 22

Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 67)

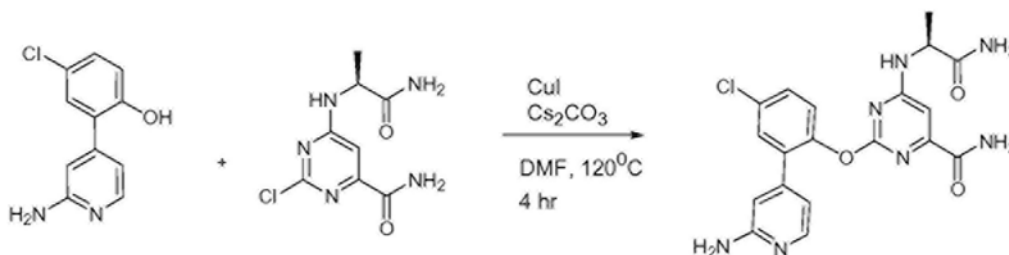
Esquema 47



## 2-(2-Aminopiridin-4-il)-4-clorofenol:

Se purgó con Ar durante un minuto una mezcla de 4-cloro-2-aminopiridina (1,28 g, 10 mmol), ácido borónico (1,72 g, 10 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,18 g, 30 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en DME/EtOH/H<sub>2</sub>O (4 ml/2 ml/4 ml) y se agitó luego a 100 °C durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, se ajustó su pH a 5 usando HCl 6 N y se diluyó con AcOEt. Se aisló la capa orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano/metanol como eluyente, dando 2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenol en forma de un sólido amarillento (1,8 g, rendimiento del 82 %). LC/MS:  $m/z=221$  [M+H]<sup>+</sup>, ( $m/z+H$ ) 221.

Esquema 48



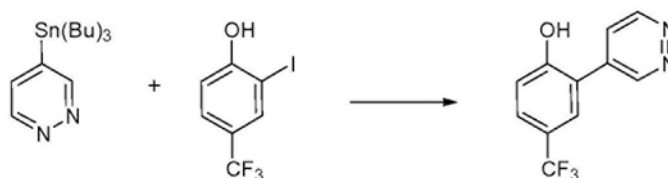
## (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida:

Se agitó a 120 °C durante 4 h una mezcla de 2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenol (110 mg, 0,5 mmol), (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (122 mg, 0,5 mmol), CuI (10 mg, 0,05 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (191 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se procesó con diclorometano y se sometió a cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol), dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido blanco (189 mg, rendimiento del 85 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 7,82-8,05 (1H, a), 7,6 (2H, m), 7,40 (2H, m), 6,80 (1H, m), 6,60 (2H, m), 4,23-4,10 (1H, m), 1,35 (3H, d, J= 7,0 Hz). LC/MS:  $m/z=428$  [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 23

## Preparación de 2-(piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenol

Esquema 49



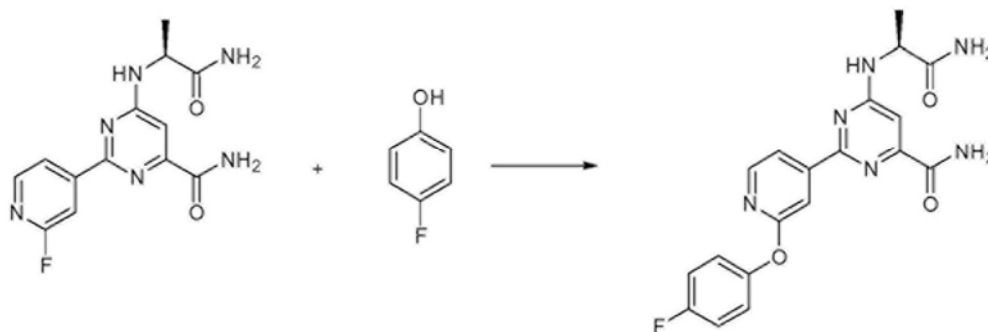
Se añadieron 4-(tributylestannil)pirazina (3,5 g, 9,49 mmol) y CsF (2,73 g, 18 mmol) a una solución de 2-yodo-4-trifluorometilfenol (2,6 g, 9,0 mmol) en DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos, se añadieron luego Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,52 g, 0,45 mmol) y CuI (178 mg, 0,94 mmol). Después de purgar con Ar durante 1 minuto, se agitó la mezcla bajo Ar durante 14 h a 45 °C. Se procesó la reacción con AcOEt. La retirada de AcOEt seguida de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano/metanol como eluyente dio 2-(piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenol en forma de un sólido ligeramente rosa (1,08 g, rendimiento del 50 %). LC/MS:  $m/z=241$  [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 24

## Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(4-fluorofenoxi)piridin-4-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 68)



Esquema 50

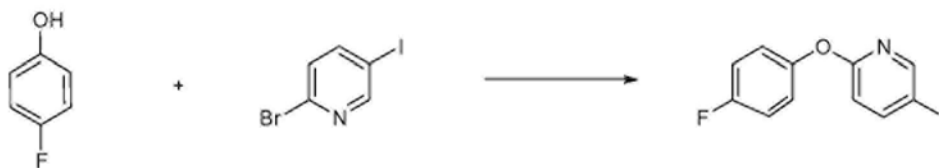


Se dispuso una mezcla de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidin-4-carboxamida (60 mg, 0,2 mmol), 4-fluorofenol (40 mg, 0,2 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (76 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) en un vial de reacción de microondas y se calentó en un horno microondas a 160 °C durante 20 minutos. Se procesó la reacción con DCM, luego se secó y se evaporó. Se sometió al residuo a cromatografía ultrarrápida C18 usando acetonitrilo/ $\text{H}_2\text{O}$ /TFA 0,1 como eluyente y se neutralizó, dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(4-fluorofenoxi)piridin-4-il)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido blanco (40 mg, rendimiento del 50 %). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 7,90-8,21 (3H, m), 6,90-7,2 (5H, m), 4,4 (1H, m), 1,35 (3H, d, J= 7,0Hz). LC/MS:  $m/z=398$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

EJEMPLO 25

Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 69)

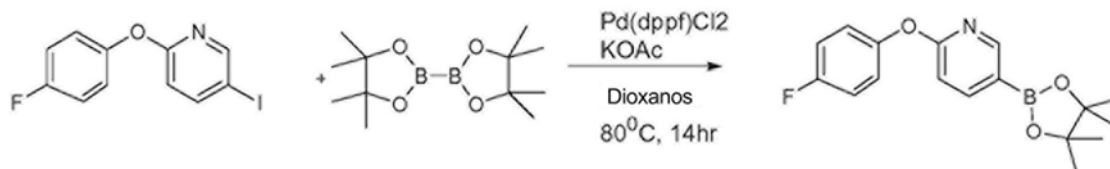
Esquema 51



2-(4-Fluorofenoxi)-5-yodopiridina:

Se agitó a 120 °C durante 4 h una mezcla de 4-fluorofenol (1,12 g, 10 mmol), 2-bromo-5-yodopiridina (2,84 g, 10 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,83 g, 10 mmol) en DMF. Se procesó la reacción con AcOEt, dando 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-yodopiridina, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (rendimiento bruto 100 % de sólido amarillento). LC/MS:  $m/z=317$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Esquema 52



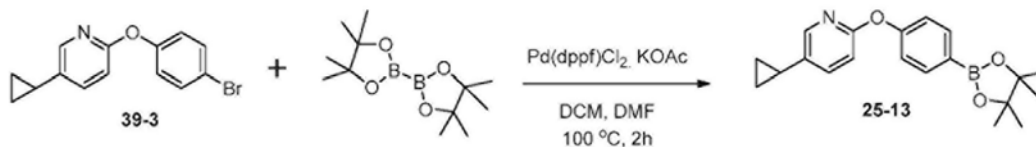
2-(4-Fluorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina:

Se purgó con Ar durante 2 minutos una mezcla de 2-(4-fluorofenoxi)-5-yodopiridina (6,75 g, 21,3 mmol), pinacoldiborano (5,42 g, 21,3 mmol), KOAc (6,26 g, 64 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,82 g, 1 mmol) en dioxanos. Se agitó la mezcla bajo Ar durante 14 h y se procesó con AcOEt. La retirada de AcOEt seguida de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/AcOEt) dio 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina en forma de un sólido incoloro (4,5 g, rendimiento del 67 %). LC/MS:  $m/z=317$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

De manera similar, se prepararon los siguientes compuestos partiendo de los compuestos 39-3 y 39-7 (véase el Ejemplo 39):

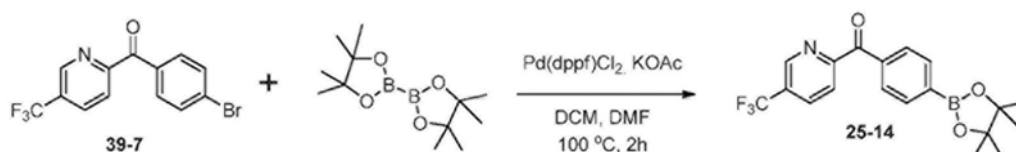
Síntesis del compuesto 25-13:

5



LC/MS:  $m/z = 338$   $[M+H]^+$ .

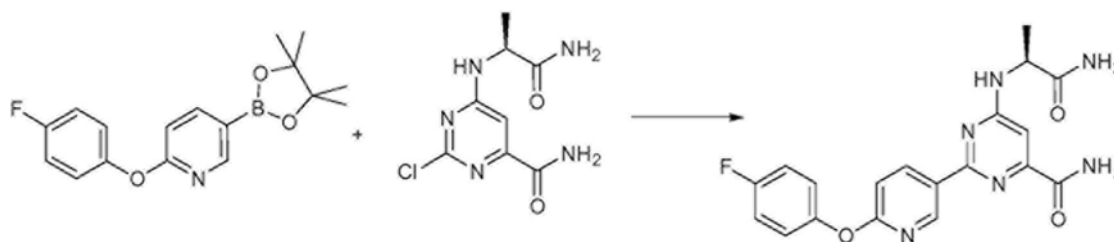
10 Síntesis del compuesto 25-14:



LC/MS:  $m/z = 377,2$   $[M+H]^+$ .

15

Esquema 53



(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-carboxamida:

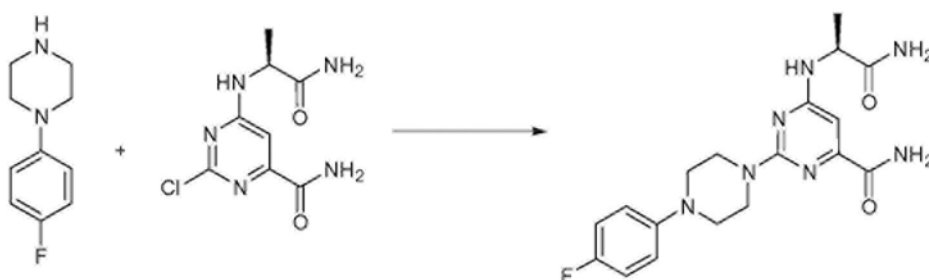
20 Se purgó con Ar durante 1 minuto una mezcla de 2-(4-fluorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina (158 mg, 0,5 mmol), (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (121 mg, 0,5 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 M, 1 ml, 2 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (20 mg, 0,025 mmol) en DME/EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml/1 ml/2 ml) y se agitó luego a 100 °C durante 14 horas. Se procesó luego la mezcla de reacción con DCM. Se aisló el DCM, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se retiró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano/metanol como eluyente, dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido gris (100 mg, rendimiento del 50 %).  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 9,3 (1H, s), 8,9 (1H, m), 8,3 (1H, s), 8,05 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,5 (1H, s), 7,2-7,4 (4H, m), 6,95-7,15 (2H, m), 6,80 (1H, s), 4,5 (1H, m), 1,35 (3H, d,  $J = 7,0\text{Hz}$ ). LC/MS:  $m/z = 398$   $[M+H]^+$ .

30

EJEMPLO 26

Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 70)

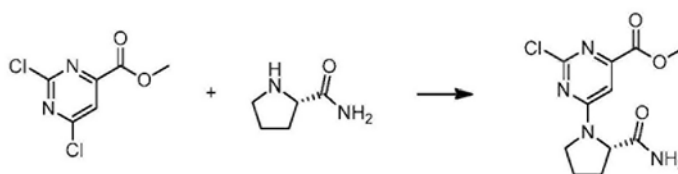
Esquema 54



Se agitó a 100 °C durante 14 h una mezcla de 1-(4-fluorofenil)piperazina (112 mg, 0,62 mmol), (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (150 mg, 0,62 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (235 mg, 0,62 mmol) en DMF (3,0 ml). Se procesó la reacción con AcOEt y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/metanol), dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido blanco (193 mg, 80 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 6,90-7,1 (4H, m), 6,55 (1H, s), 4,3 (1H, m), 3,98 (4H, m), 3,10 (4H, m), 1,40 (3H, d, J= 7,0Hz). LC/MS: *m/z*= 388 [M+H]<sup>+</sup>.

- 10 EJEMPLO 27  
Preparación de (S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 78)

Esquema 55

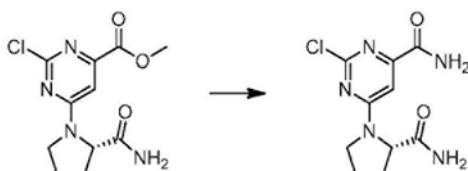


- 15 (S)-6-(2-Carbamoilpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de metilo:

Se añadieron (S)-pirrolidin-2-carboxamida (1,150 g, 10,07 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (1,92 ml, 11,02 mmol) a una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (2,074 g, 10,02 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante una noche y se filtró luego mientras estaba caliente. Se lavó la torta de filtrado con acetonitrilo (1 x 10 ml) y se secó luego a vacío a 40 °C, dando un primer lote de (S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido parduzco (0,671 g, 2,36 mmol, 24 % de rendimiento). Se evaporaron el filtrado y los lavados a vacío y se trituraron con acetonitrilo caliente (10 ml). Se filtró el sólido, se lavó con acetonitrilo (2 x 5 ml) y se secó a vacío a 40 °C, dando un segundo lote de (S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido (0,849 g, 2,98 mmol, 30 % de rendimiento). LC/MS: *m/z*= 285,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

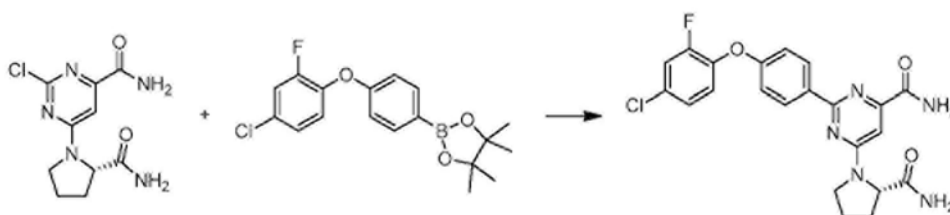
Esquema 56



(S)-6-(2-Carbamoilpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxamida:

- 30 Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de (S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de metilo (0,849 g, 2,98 mmol) en amoniaco 7 M en MeOH (5,0 ml) y luego se filtró. Se lavó la torta de filtrado con metanol (1 x 2 ml) y se secó a vacío a 40 °C, dando (S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo blanco (0,611 g, 2,27 mmol, 76 % de rendimiento). LC/MS: *m/z*= 270,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 57



(S)-6-(2-Carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida

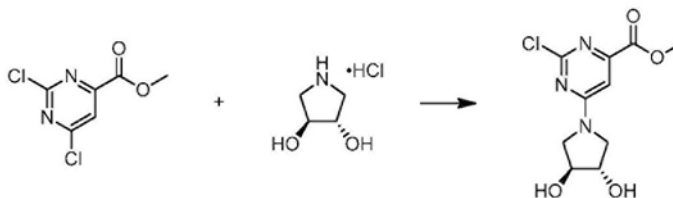
5 Se añadieron 2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,387 g, 1,11 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (1,0 ml, 2,0 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,044 g, 0,054 mmol) a una mezcla de (S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (0,272 g, 1,01 mmol) en dioxano (5 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 25-100 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío y se cromatografió adicionalmente el residuo usando cromatografía en fase inversa con gradiente de acetonitrilo al 40-70 % en agua (+0,1 % de TFA). Se combinaron las fracciones de producto y se liofilizaron. Se trituró el residuo con acetonitrilo (3 ml). Se filtró el sólido, se lavó con acetonitrilo (1 x 1 ml) y se secó a vacío a 40 °C, dando (S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo blanquecino (0,152 g, 0,333 mmol, 33 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): existe en forma de una relación ~70:30 de rotámeros: 8,60-8,52 (2H, m), 8,35 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,73-7,67 (1,3H, m), 7,51 (0,7H, s), 7,38-7,28 (2H, m), 7,23 (0,3H, s), 7,09 (0,6H, d, J= 8,3 Hz), 7,04 (1,4H, d, J= 8,8 Hz), 7,00-6,94 (1,4H, m), 6,77 (0,3H, s), 4,58-4,52 (0,7H, m), 4,33-4,27 (0,3H, m), 3,90-3,81 (0,3H, m), 3,79-3,70 (0,3H, m), 3,70-3,62 (0,7H, m), 3,56-3,47 (0,7H, m), 2,38-2,17 (1H, m), 2,11-1,91 (3H, m). LC/MS: m/z= 456,1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

EJEMPLO 28

Preparación de 6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 79)

Esquema 58

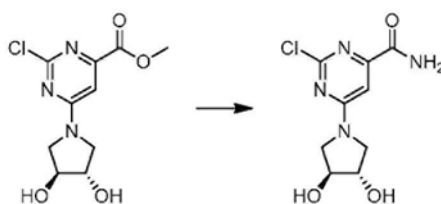


25

2-Cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo:

30 Se calentó a 50 °C durante 3 h una mezcla de clorhidrato de (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol (0,773 g, 5,54 mmol), 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (1,038 g, 5,01 mmol) e iPr<sub>2</sub>NEt (2,00 ml, 11,5 mmol) en acetonitrilo (25 ml). Se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 25-75 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, dando 2-cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo en forma de un polvo parduzco claro (1,132 g, 4,14 mmol, 83 % de rendimiento). LC/MS: m/z= 274,2 [M+H]<sup>+</sup>.

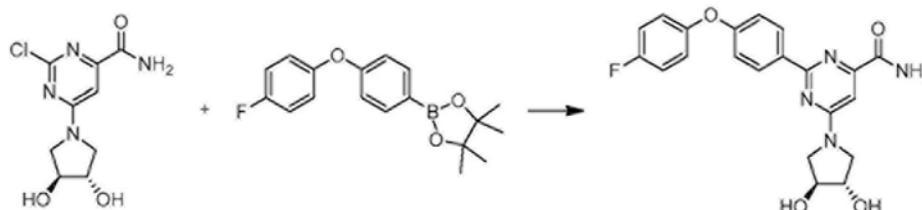
Esquema 59



2-Cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida:

- 5 Se dejó asentar a temperatura ambiente durante una noche una solución de 2-cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo (1,132 g, 4,14 mmol) en amoniaco 7 M en MeOH (12 ml). Se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se recogió el residuo en AcOEt (10 ml). Se disolvió primero el residuo y luego rápidamente precipitó un sólido. Después de volver a enfriar a temperatura ambiente, se filtró el sólido precipitado y se secó luego a vacío a 40 °C, dando 2-cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo parduzco (0,969 g, 3,75 mmol, 91 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z = 259,2 [M+H]^+$ .
- 10

Esquema 60



6-((3S,4S)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

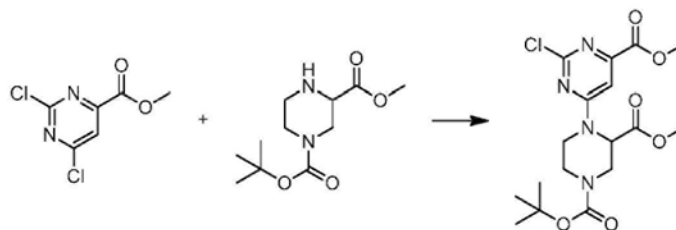
- 15 Se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,349 g, 1,11 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 2 M (1,0 ml, 2,0 mmol) y  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0,045 g, 0,055 mmol) a una mezcla de 2-cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (0,261 g, 1,01 mmol) en dioxano (5 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con acetona al 50-100 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío y se trituroó el residuo con acetonitrilo (2 ml). Se filtró el sólido, se aclaró con acetonitrilo (1 x 1 ml) y se secó a vacío a 40 °C, dando 6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo de color crema (0,307 g, 0,748 mmol, 74 % de rendimiento).  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,55 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,33 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,20-7,13 (2H, m), 7,05 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,90 (1H, s), 5,29 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz), 5,21 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz), 4,15-4,09 (1H, m), 4,09-4,05 (1H, m), 3,77-3,62 (3H, m), 3,35-3,30 (1H, m). LC/MS:  $m/z = 411,1 [M+H]^+$ .
- 20
- 25

## EJEMPLO 29

Preparación de 6-(2-carbamoi-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 81)

30

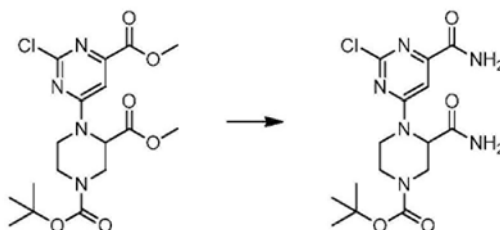
Esquema 61



3-Metil-4-(2-cloro-6-(metoxicarbonil)pirimidin-4-il)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo:

Se calentó a 50 °C durante 4 h una mezcla de 3-metilpiperazin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo (5,133 g, 21,01 mmol), 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (4,354 g, 21,03 mmol) e  $iPr_2NEt$  (4,0 ml, 23,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con AcOEt al 20-70 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, dando 4-(2-cloro-6-(metoxicarbonil)pirimidin-4-il)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-metilo en forma de un polvo amarillo muy pálido (6,626 g, 15,97 mmol, 76 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=415,2 [M+H]^+$ .

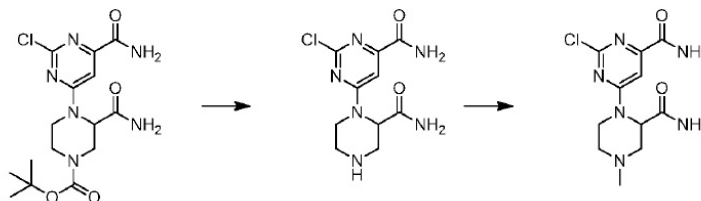
Esquema 62



3-Carbamoil-4-(6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo:

Se calentó una mezcla de 4-(2-cloro-6-(metoxicarbonil)pirimidin-4-il)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 3-metilo (6,626 g, 15,97 mmol) en amoníaco 7 M en MeOH (25 ml, 175 mmol) en un tubo sellado a 50 °C durante 3 días. Se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió sobre gel de sílice con acetona al 25-75 % en hexanos. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío, dando el producto 3-carbamoil-4-(6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un polvo de color crema (4,744 g, 12,33 mmol, 77 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=385,0 [M+H]^+$ .

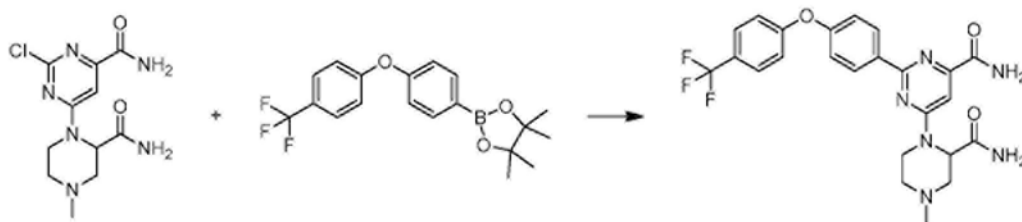
Esquema 63



6-(2-Carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxamida:

Se añadió HCl 4 M en dioxano (5,0 ml, 20,0 mmol) a una solución de 3-carbamoil-4-(6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,744 g, 12,33 mmol) en dioxano (25 ml). Después de agitar durante una noche, se diluyó la reacción con dioxano adicional (25 ml) y HCl 4 M en dioxano (5,0 ml, 20,0 mmol). Después de 5 h, se añadió MeOH (10 ml). Después de agitar durante una noche, se añadió más MeOH (10 ml). Después de agitar una noche más, se evaporó la reacción a vacío, dando clorhidrato de 6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxamida bruto. Se suspendió la sal clorhidrato bruta en THF (50 ml). Se añadieron a esta  $iPr_2NEt$  (7,10 ml, 40,8 mmol) y yoduro de metilo (0,85 ml, 13,7 mmol). Se selló el recipiente de reacción y se calentó a 70 °C durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre AcOEt (100 ml) y agua (50 ml). Se aislaron los productos orgánicos y se apartaron. Se añadió NaOH acuosa 1 N a la capa acuosa y se extrajo luego con AcOEt (100 ml). Se aislaron también estos productos orgánicos y se apartaron. Una vez más, se añadió NaOH acuosa 1 N a la capa acuosa y se extrajo con AcOEt (100 ml). Se aislaron los productos orgánicos y se combinaron con otros lotes de extractos orgánicos. Se secaron los productos orgánicos combinados sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se evaporaron a vacío. Se trituró el residuo sólido con MeOH (5 ml), se filtró y se lavó con MeOH (1 x 2 ml). Se secó el sólido a vacío a 40 °C, dando 6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo de color crema (0,924 g, 3,09 mmol, 25 % de rendimiento). LC/MS:  $m/z=299,1 [M+H]^+$ .

Esquema 64

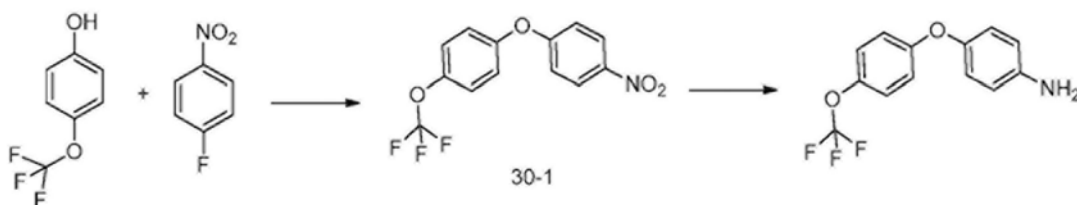


6-(2-Carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

- 5 Se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (0,404 g, 1,11 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (1,0 ml, 2,0 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,046 g, 0,056 mmol) a una mezcla de 6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (0,300 g, 1,00 mmol) en dioxano (5 ml). Se barrió el recipiente de reacción con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriarse, se evaporó la mezcla de reacción a vacío y se cromatografió el residuo sobre gel de sílice con MeOH al 0-20 % en acetona. Se evaporaron las fracciones de producto a vacío y se trituró el residuo con acetonitrilo/MeOH 1:1 (5 ml). Se filtró el sólido, se lavó con MeOH (1 x 1 ml) y acetonitrilo (1 x 1 ml). Se obtuvo un lote adicional de material mediante evaporación de los filtrados, trituración del residuo con acetonitrilo/MeOH 1:1 (2 ml) y lavado del sólido con MeOH (1 x 0,5 ml) y luego acetonitrilo (1 x 0,5 ml). Se secaron los sólidos combinados a vacío a 40 °C, dando 6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo parduzco muy pálido (0,271 g, 0,541 mmol, 54 % de rendimiento). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8,57 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,71 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,39 (1H, s), 7,21 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,16 (2H, d, J= 9,0 Hz), 5,68-5,23 (1H, a), 4,49-3,93 (1H, a), 3,65-3,54 (1H, m), 3,51-3,43 (1H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,40 (1H, dd, J= 12,1 Hz, 4,6 Hz), 2,34 (3H, s), 2,21 (1H, dt, J= 11,8 Hz, 3,5Hz). LC/MS: m/z= 501,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 EJEMPLO 30  
Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 84)

Esquema 65

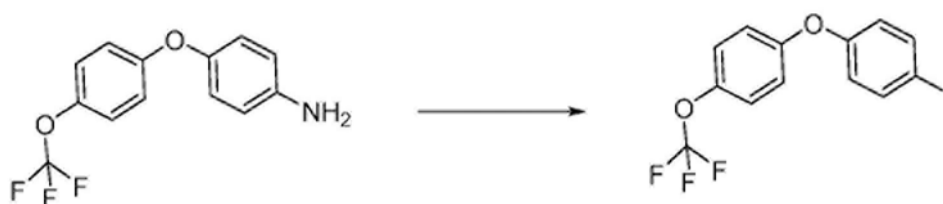


- 25 4-(4-(Trifluorometoxi)fenoxi)anilina:

En un matraz de fondo redondo de 150 ml, se disolvieron 10,26 g de 4-trifluorometoxifenol (57,6 mmol) y 1 equivalente de 4-fluoronitrobenceno (8,1 g, 57,6 mmol) en 50 ml de DMF. Se añadieron luego 2 equivalentes de carbonato de potasio (15,9 g, 115,2 mmol) a la solución y se calentó la mezcla a 100 °C durante 16h. Cuando se completó la reacción, se recogió el precipitado por filtración a vacío y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida hasta un residuo y se diluyó luego con 200 ml de acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con 2 x 200 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se pasó el residuo a través de un tapón corto de gel de sílice usando acetato de etilo al 100 % como eluyente. Se concentró el filtrado a vacío. La LC/MS mostró que estaba presente el Compuesto 30-1.

35 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se disolvió el Compuesto 30-1 en 100 ml de MeOH. Se añadieron a la solución 50 mg de Pd al 10%/C y se enfrió en un baño de salmuera/hielo. Se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> sólido (4 g) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C en un baño de enfriamiento de salmuera/hielo. La LC/MS y la TLC mostraron que la reacción se completaba después de añadir el NaBH<sub>4</sub>. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se lavó el filtrado con MeOH. Se concentró el filtrado a vacío y se usó la 4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)anilina marrón oscura para la siguiente reacción.

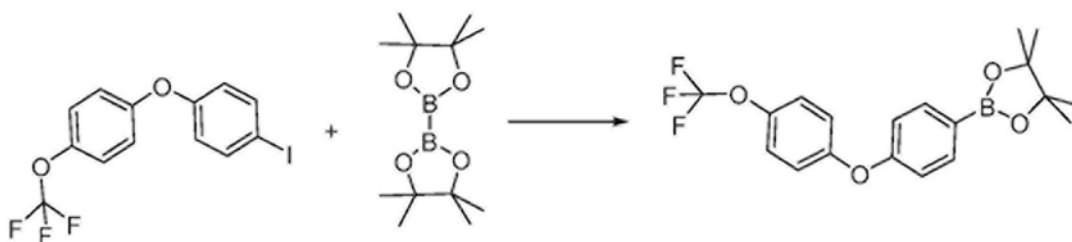
Esquema 66



## 1-Yodo-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzeno:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 300 ml, se disolvieron 6,92 g (25,63 mmol) de 4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)anilina en 40 ml de DME y se enfriaron a 0 °C en un baño de salmuera/hielo. Usando un embudo de adición, se añadieron lentamente 10 equivalentes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso (acuoso 10 N) a la solución de DME, creando inmediatamente una suspensión salina. Se agitó la suspensión a 0°C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota lentamente luego una solución de 1,5 equivalentes de nitrito de sodio (2,65 g, 38,45 mmol) en 20 ml de agua a la suspensión mientras se mantenía la temperatura por debajo de 5 °C. Después de añadir el nitrito de sodio, se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota lentamente luego una solución acuosa de 3 equivalentes de yoduro de sodio a la mezcla. La LC/MS mostró que la reacción se completaba. Se diluyó la mezcla de reacción con 400 ml de AcOEt y se lavó con 700 ml de agua y luego 700 ml de bisulfito de sodio 1 M. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cromatografió luego el residuo por Combiflash usando una columna de sílice de 330 g y un gradiente de AcOEt (15 % máx) en hexano, proporcionando 6,53 g de 1-yodo-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzeno (67 %, sólido blanco). *m/z* 380, RMN-<sup>1</sup>H (CHCl<sub>3</sub>): 7,67-7,61 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 2H).

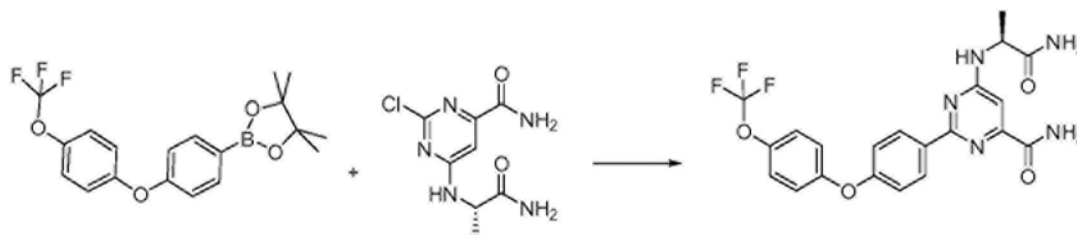
Esquema 67



- 20 4,4,5,5-Tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano:
- 25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió 1-yodo-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzeno (2,53 g, 6,66 mmol) en 10 ml de DMF y se trató con 1,1 equivalentes de bisborolano (1,86 g, 7,3 mmol), 3 equivalentes de acetato de potasio (1,96 g, 19,98 mmol) y 0,07 equivalentes de PdCl<sub>2</sub>(dppf)\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (381 mg, 0,466 mmol). Se purgó el matraz con nitrógeno y se calentó durante 10 h a 90 °C, en cuyo momento se completó la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con 300 ml de AcOEt y se filtró a vacío. Se lavó el filtrado con 2 x 300 ml de agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se cromatografió el residuo por Combiflash usando una columna de sílice de 330 g y un gradiente de acetato de etilo (5 % máx) en hexano, proporcionando 905 mg (36 % de rendimiento) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano en forma de un aceite marrón claro. *m/z* 380, RMN-<sup>1</sup>H (CHCl<sub>3</sub>): 7,83-7,77 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 4H), 1,36-1,32 (s, 12H).



Esquema 68



(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

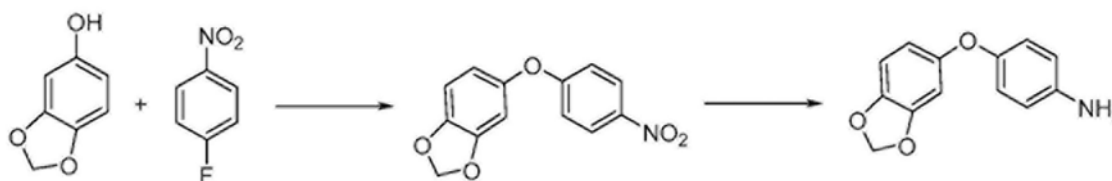
- 5 Se cargó un vial de 50 ml con un septo de tapa a rosca con 200 mg de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano, 1 equivalente de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (129 mg, 0,53 mmol), 1,5 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M, 0,07 equivalentes de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (28 mg, 0,04 mmol) y 8 ml de dioxano. Se purgó el vial con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 6 h, en cuyo momento se completó la reacción. Se diluyó la mezcla con 100 ml de AcOEt y se lavó dos veces con 100 ml de agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo por Combiflash usando una columna de sílice de 40 g con un gradiente de AcOEt (100 % máx) en hexano, proporcionando 76 mg (31 % de rendimiento) de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido blanco. *m/z* 461, RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,56-8,49 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 3H), 7,09-7,02 (m, 2H), 4,64-4,49 (m, 1H), 4,56-1,49 (m, 3H).

15

## EJEMPLO 31

Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 85)

Esquema 69



20

4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)anilina:

- 25 En un matraz de fondo redondo de 150 ml, se disolvieron 7,95 g de sesamol (57,6 mmol) y 1 equivalente de 4-fluoronitrobenceno (8,1 g, 57,6 mmol) en 50 ml de DMF. Se añadieron luego 2 equivalentes de carbonato de potasio (15,9 g, 115,2 mmol) a la solución y se calentó la mezcla a 100 °C durante 16 h. Cuando se completó la reacción, se recogió el precipitado por filtración a vacío y se lavó con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a presión reducida hasta un residuo y se diluyó luego con 200 ml de acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con 2 x 200 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se pasó el residuo a través de un tapón corto de gel de sílice usando acetato de etilo al 100 % como eluyente. Se concentró el filtrado a presión reducida. En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se disolvió el residuo en 100 ml de MeOH. Se añadieron a la solución 50 mg de Pd al 10 %/C y se enfrió en un baño de salmuera/hielo. Se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> sólido (4 g) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C en un baño de enfriamiento de salmuera/hielo. La LC/MS y la TLC mostraron que la reacción se completaba después de añadir el NaBH<sub>4</sub>. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se lavó el filtrado con MeOH. Se concentró el filtrado a presión reducida y se usó el residuo marrón oscuro sin purificación para la siguiente reacción.

35

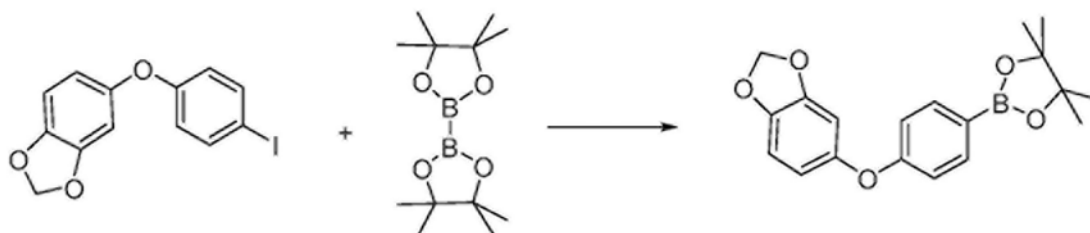
Esquema 70



## 5-(4-Yodofenoxi)benzo[d][1,3]dioxol:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 300 ml, se disolvieron 5,28 g (22,96 mmol) de 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)anilina en 40 ml de DME y se enfriaron a 0 °C en un baño de salmuera/hielo. Usando un embudo de adición, se añadieron lentamente 10 equivalentes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso (acuoso 10 N) a la solución de DME, creando inmediatamente una suspensión salina. Se agitó la suspensión a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota lentamente luego una solución de 1,5 equivalentes de nitrito de sodio (2,38 g, 34,45 mmol) en 20 ml de agua a la suspensión manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de añadir el nitrito de sodio, se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se añadieron gota a gota lentamente luego 30 ml de una solución acuosa de yoduro de sodio (10,32 g, 68,88 mmol) a la mezcla. La LC/MS mostró que la reacción se completaba. Se diluyó la mezcla con 400 ml de AcOEt y se lavó con 700 ml de agua y luego 700 ml de bisulfito de sodio 1 M. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cromatografió luego el residuo por Combiflash usando una columna de sílice de 330 g y un gradiente de AcOEt (15 % máx) en hexano, proporcionando 6 g de 5-(4-yodofenoxi)benzo[d][1,3]dioxol (77 %, aceite marrón claro). *m/z* 340, RMN-<sup>1</sup>H (CHCl<sub>3</sub>): 7,61-7,54 (m, 2H), 6,79-6,68 (m, 3H), 6,58-6,53 (m, 1H), 6,51-6,45 (m, 1H), 6,00-5,96 (s, 2H).

Esquema 71



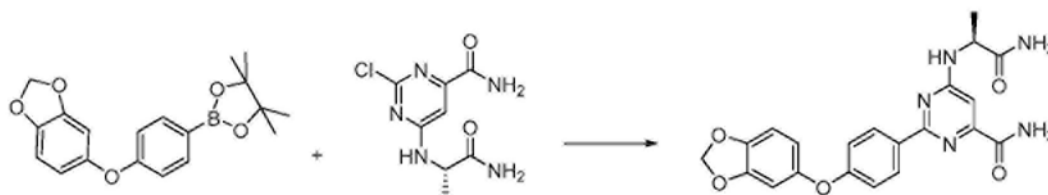
20

## 2-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:

- 25 Se disolvió en un matraz de fondo redondo de 100 ml 5-(4-yodofenoxi)benzo[d][1,3]dioxol (3 g, 8,82 mmol) en 10 ml de DMF y se trató con 1,1 equivalentes de bisborolano (2,46 g, 9,7 mmol), 3 equivalentes de acetato de potasio (2,6 g, 26,46 mmol) y 0,07 equivalentes de PdCl<sub>2</sub>dppf\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (503 mg, 0,616 mmol). Se purgó el matraz con nitrógeno y se calentó durante 10 h a 90 °C, en cuyo momento se completó la reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con 300 ml de AcOEt y se filtró. Se lavó el filtrado con 2 x 300 ml de agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se cromatografió el residuo por Combiflash usando una columna de sílice de 330 g y un gradiente de acetato de etilo (5 % máx) en hexano, proporcionando 905 mg (30 % de rendimiento) de 2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en forma de un aceite marrón claro. *m/z* 340, RMN-<sup>1</sup>H (CHCl<sub>3</sub>): 7,78-7,71 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 2H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,60-6,55 (m, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 5,60-5,95 (s, 2H), 1,36-1,29 (s, 12H).

35

Esquema 72



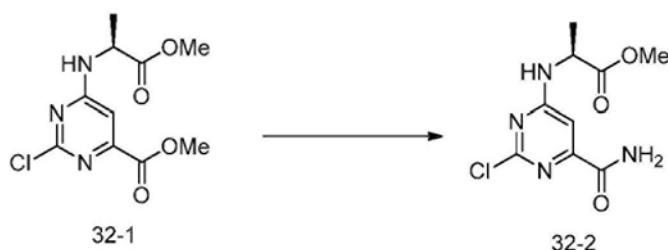
(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

Se cargó un vial de 50 ml con un septo con tapa a rosca con 200 mg de 2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 1 equivalente de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (1,53 mg, 0,59 mmol), 1,5 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M, 0,07 equivalentes de PdCh(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (28 mg, 0,04 mmol) y 8 ml de dioxano. Se purgó el vial con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 6 h, en cuyo momento se completó la reacción. Se diluyó la mezcla con 100 ml de AcOEt y se lavó dos veces con 100 ml de agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo por Combiflash usando una columna de sílice de 40 g con un AcOEt en gradiente (100 % máx) en hexano, proporcionando 108 mg (43 % de rendimiento) de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido blanco. *m/z* 421, RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,51-8,41 (m, 2H), 7,14-7,07 (s, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 6,57-6,50 (m, 1H), 6,01-5,95 (s, 2H), 4,61-4,49 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 3H).

## EJEMPLO 32

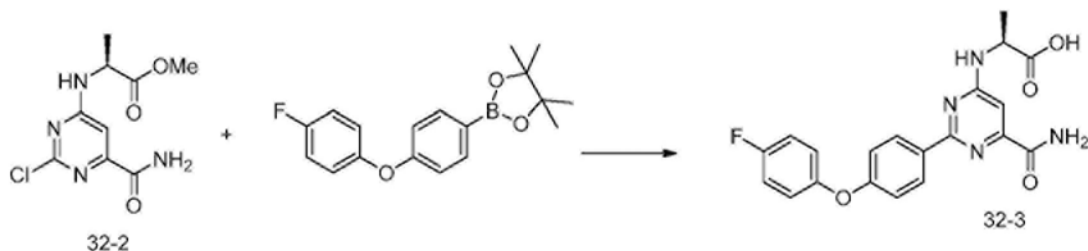
Preparación de (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-(2-hidroxietil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 94)

Esquema 73



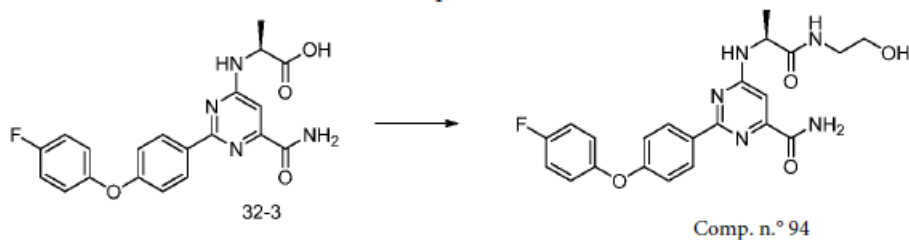
Se suspendió el Compuesto 32-1 (273 mg, 1 mmol) en 5 ml de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se retiró el disolvente y se lavó el sólido residual con metanol frío. Se secó el sólido, dando el Compuesto 32-2 puro en forma de un sólido blanco (240 mg, rendimiento del 93 %). LC/MS: *m/z*= 259 [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 74



Se purgó con argón durante 1 minuto una mezcla de 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (314 mg, 1 mmol), Compuesto 32-2 (258 mg, 1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (42 mg, 0,05 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (318 mg, 3 mmol) en DME/EtOH/H<sub>2</sub>O (4 ml/2 ml/4 ml) y se calentó luego a 100 °C bajo atmósfera de argón durante 14 h. Se enfrió la mezcla con un baño de hielo, se ajustó su pH a 5 usando HCl 6 N y se extrajo luego extensamente con DCM. Se combinó la capa de DCM y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se retiró el DCM y se usó el residuo para la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento bruto 100 %. (LC/MS: *m/z*= 397 [M+H]<sup>+</sup>.

Esquema 75

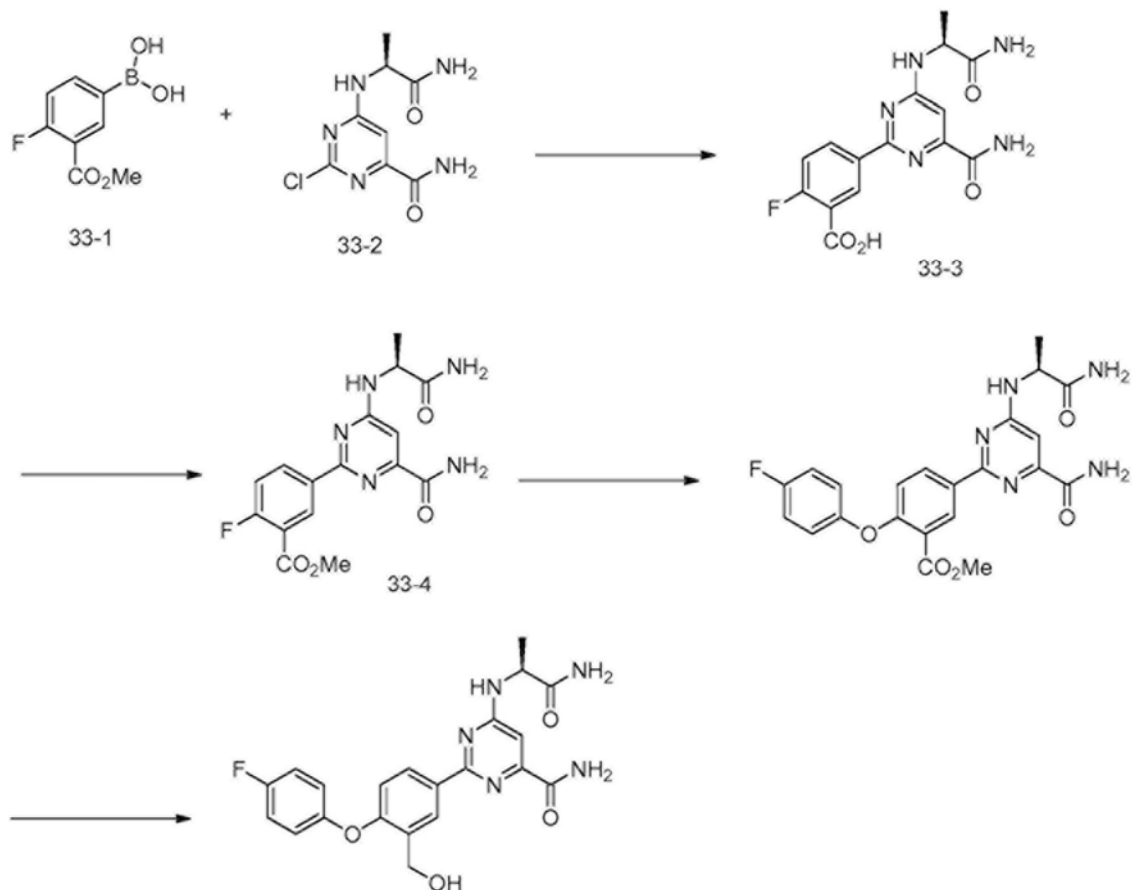


Se añadió DIEA (0,24 ml, 1,4 mmol) a una mezcla de compuesto 32-3 (277 mg, 0,7 mmol) y EDC (192 mg, 0,84 mmol) en DCM (4 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 minutos, se añadió 2-aminoetanol (0,042 ml, 8,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h. Se procesó la reacción con AcOEt. Se sometió el producto bruto a cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/MeOH), dando (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-((2-hidroxietil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido blanco (184 mg, 60 %). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,40 (m, 2H), 6,95-7,20 (m, 7H), 4,50 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 1,50 (d, J= 7,20 Hz, 3H). LC/MS: *m/z*= 440 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 33

Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-3-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 97)

Esquema 76



Se añadieron DME (2 ml), H<sub>2</sub>O (2 ml) y alcohol etílico (1 ml) a una mezcla de ácido (4-fluoro-3-metoxicarbonilfenil)borónico (compuesto 33-1) (198 mg, 1 mmol), compuesto 33-2 (243 mg, 1 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

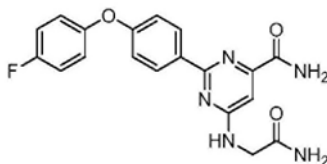
(56 mg, 0,08 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (652 mg, 2 mmol) en un vial. Se cubrió luego el vial con argón, se selló y se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se acidificó la mezcla de reacción a pH 1,3 con una solución acuosa diluida de HCl. Se recogió el precipitado que se formó, se lavó con agua y se secó a 50 °C a vacío durante 12 h, proporcionando el compuesto 3. Se añadió MeOH (41  $\mu\text{l}$ , 1 mmol) a una mezcla de compuesto 33-3, HOBT (1 mmol), HCl de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (191 mg, 1 mmol) y esponja protónica (214 mg, 1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se vertió la mezcla resultante en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía con un gradiente de 0 a 20 % de AcOEt en hexano, proporcionando el compuesto 33-4 (120 mg, 0,33 mmol). Se añadió DMF (1 ml) a una mezcla de compuesto 33-4 (120 mg, 0,33 mmol), 4-fluorofenol (37 mg, 0,33 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (108 mg, 0,33 mmol). Se calentó la mezcla a 65 °C durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se purificó la mezcla a través de cromatografía en gel de sílice con MeOH al 0 a 10 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , proporcionando (S)-5-(4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-carbamoilpirimidin-2-il)-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de metilo (60 mg, 0,13 mmol). RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,92 (1H, d, J= 2,4 Hz), 8,72 (1H, d, J= 8,4 Hz), 8,32 (1H, s), 8,05 (1H, d, J= 7,2 Hz), 7,80 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,28 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,11 (2H, m), 7,03 (2H, m), 4,56 (1H, m), 3,82 (3H, s), 1,42 (3H, d, J= 6,8 Hz). LC/MS:  $m/z$ = 454  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (21 mg, 0,55 mmol) a una solución de (S)-5-(4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-carbamoilpirimidin-2-il)-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de metilo (50 mg, 0,11 mmol) en alcohol etílico (1 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con la adición de MeOH. Se vertió la mezcla en gel de sílice y se purificó por cromatografía con MeOH al 0 a 20 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , proporcionando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-3-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (30 mg, 0,07 mmol) en forma de un sólido blanco. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,57 (1H, d, J= 2 Hz), 8,27 (1H, dd, J= 2,4, 8,8 Hz), 7,05-6,94 (5H, m), 6,70 (1H, d, J= 8,4 Hz), 4,68 (2H, s), 4,50 (1H, s), 1,42 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS:  $m/z$ = 426  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## EJEMPLO 34

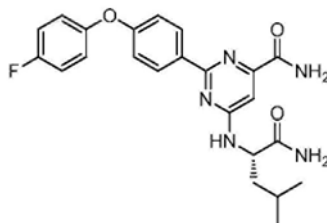
Se prepararon los compuestos del EJEMPLO 34 usando la metodología descrita en los EJEMPLOS 1-33.

6-((2-Amino-2-oxoetil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 2):



LC/MS:  $m/z$ = 382,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,52 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,28 (1H, s), 8,05 (1H, d, J= 5,7 Hz), 7,75 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,09 (1H, s), 7,07 (1H, s), 7,03 (2H, d, J= 8,8 Hz), 4,01 (2H, d, J= 5,3 Hz).

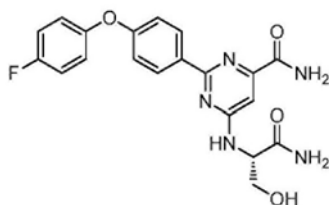
(S)-6-((1-Amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 3)



LC/MS:  $m/z$ = 438,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,55 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,26 (1H, s), 7,88 (1H, d, J= 7,5 Hz), 7,73 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,04-6,98 (3H, m), 4,65-4,57 (1H, m), 1,78-1,66 (1H, m), 1,63-1,54 (2H, m), 0,94 (3H, d, J= 6,6 Hz), 0,88 (3H, d, J= 6,6 Hz).

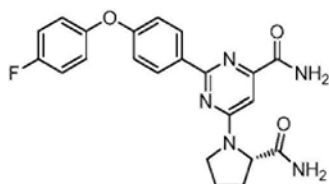
(S)-6-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 4)

ES 2 680 246 T3



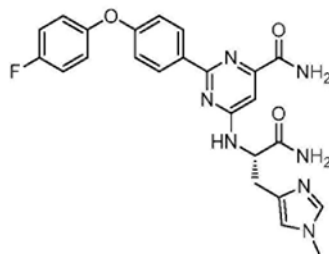
5 LC/MS:  $m/z = 412,2$   $[M+H]^+$ , RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,53 (2H, d, J= 8,6 Hz), 8,27 (1H, s), 7,89 (1H, d, J= 7,0Hz), 7,74 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (3H, m), 7,10 (1H, s), 7,02 (2H, d, J= 8,8 Hz), 5,00 (1H, t, J= 5,3 Hz), 4,69-4,62 (1H, m), 3,73 (2H, t, J= 5,7 Hz).

(S)-6-(2-Carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 5)



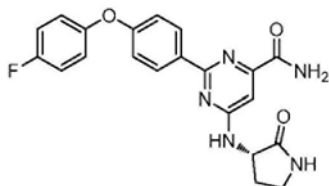
10 LC/MS:  $m/z = 422,2$   $[M+H]^+$ , RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): existe en forma de una relación de especies ~70:30  
8,60-8,51 (2H, m), 8,35 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,72 (0,3H, s), 7,52 (0,7H, s), 7,33-7,22 (2,3H, m), 7,20-7,13 (2H, m),  
7,08-6,95 (3,4H, m), 6,77 (0,3H, s), 4,59-4,52 (0,7H, m), 4,33-4,27 (0,3H, m), 3,91-3,82 (0,3H, m), 3,80-3,71 (0,3H,  
15 m), 3,70-3,62 (0,7H, m), 3,56-3,46 (0,7H, m), 2,28-2,17 (0,7H, m), 2,11-1,91 (3,3H, m).

(S)-6-((1-Amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 6)



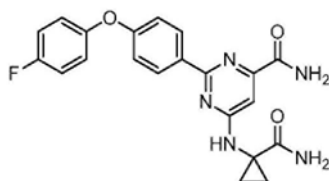
20 LC/MS:  $m/z = 476,2$   $[M+H]^+$ , RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,55 (2H, d, J= 8,6 Hz), 8,27 (1H, s), 7,95 (1H, d, J= 7,0 Hz), 7,73 (1H, s), 7,63-7,57 (2H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 7,19-7,14 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7,01 (2H, d, J= 8,8 Hz), 6,94 (1H, s), 4,83-4,76 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,03-2,96 (1H, m), 2,91-2,83 (1H, m).

25 (S)-2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 7)



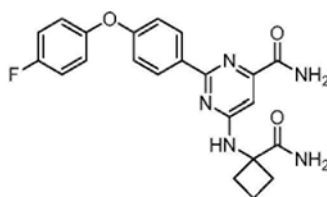
30 LC/MS:  $m/z = 408,2$   $[M+H]^+$ , RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,52 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,29 (1H, s), 8,08 (1H, d, J= 7,0 Hz), 7,96 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,20-7,13 (2H, m), 7,05 (1H, s), 7,03 (2H, d, J= 8,8 Hz), 4,77-4,67 (1H, m), 3,33-3,23 (2H, m), 2,58-2,43 (1H, m, superposiciones con el pico de DMSO), 2,06-1,92 (1H, m).

6-((1-Carbamoilciclopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 8)



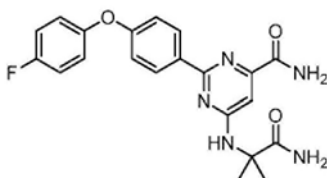
5 LC/MS:  $m/z = 408,2$   $[M+H]^+$ , RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): Existe en forma de una relación de conformeros ~1:1: 8,51 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 8,39-8,23 (2H, m), 7,84 (0,5H, s), 7,75 (0,5H, s), 7,46 (0,5H, s), 7,34-7,23 (2,5H, m), 7,21-7,12 (2,5H, s), 7,04 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,01 (0,5H, s), 6,98-6,90 (1H, m), 1,43 (2H, s a), 1,09-0,90 (2H, m).

10 6-((1-Carbamoilciclobutil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 9)



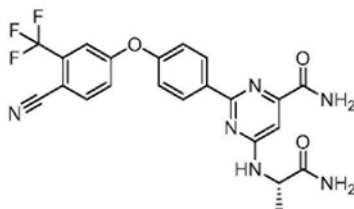
15 LC/MS:  $m/z = 422,2$   $[M+H]^+$ , RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,47 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,35-8,25 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,31-7,23 (2H, m), 7,19-7,11 (2H, m), 7,06 (2H, s aparente), 6,99 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,73 (1H, s), 2,72-2,62 (2H, m), 2,17-2,07 (2H, m), 1,96-1,85 (2H, m).

6-((1-Amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 10)



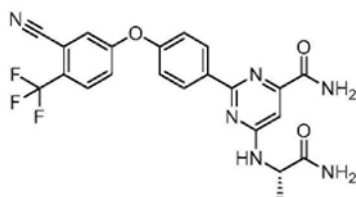
20 LC/MS:  $m/z = 410,2$   $[M+H]^+$ , RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,49 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,27 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,11 (3H, m), 7,06 (1H, s), 6,99 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,78 (1H, s), 1,48 (6H, s).

25 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 11)



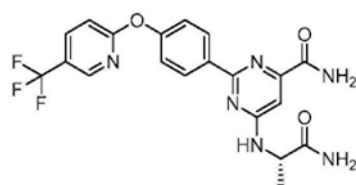
30 LC/MS:  $m/z = 471,1$   $[M+H]^+$ , RMN- $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8,66 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,34 (1H, s), 8,17 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,01 (1H, d,  $J = 6,6$  Hz), 7,76 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,56 (1H, s), 7,41 (1H, dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz), 7,30 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,31 (1H, s), 7,02 (1H, s), 4,63-4,54 (1H, m), 1,38 (3H, d,  $J = 7,0$  Hz).

(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 12)



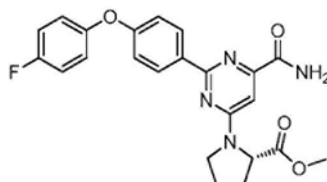
5 LC/MS:  $m/z = 471,1$   $[M+H]^+$ , RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,65 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,33 (1H, s), 8,04-7,97 (2H, m), 7,92 (1H, d, J= 2,2 Hz), 7,75 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J= 8,8, 1,8 Hz), 7,27 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,12 (1H, s), 7,01 (1H, s), 4,62-4,53 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,0 Hz).

10 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 13)



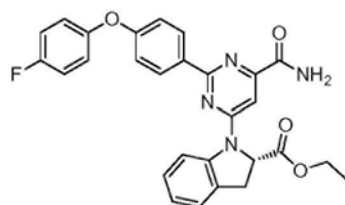
15 LC/MS:  $m/z = 447,1$   $[M+H]^+$ , RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,63-8,58 (3H, m), 8,33 (1H, s), 8,27 (1H, dd, J= 8,8, 2,6 Hz), 7,99 (1H, J= 6,6 Hz), 7,75 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,32-7,26 (3H, m), 7,12 (1H, s), 7,02 (1H, s), 4,63-4,54 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,0 Hz).

(S)-1-(6-Carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (compuesto n.º 15)



20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): existe en forma de una relación de rotámeros ~90:10: 8,57 (0,2H, d, J= 7,9 Hz), 8,45 (1,8H, d, J= 8,8 Hz), 8,36 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 7,07-7,01 (2,9H, m), 6,77 (0,1H, s), 4,76-4,70 (0,1H, m), 4,66-4,61 (0,9H, m), 3,72-3,57 (5H, m), 2,40-2,30 (1H, m), 2,12-1,97 (3H, m). LC/MS:  $m/z = 437,2$   $[M+H]^+$ .

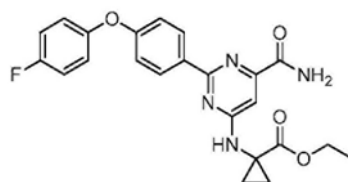
25 (S)-1-(6-Carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxilato de etilo (compuesto n.º 16)



30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8,55-8,50 (2H, m), 8,03 (1H, s a), 7,65 (1H, s a), 7,37-7,30 (2H, m), 7,22-7,11 (4H, m), 7,10-7,07 (3H, m), 5,37 (1H, dd, J= 11,0 Hz, 3,7 Hz), 4,27-4,18 (2H, m), 3,72 (1H, dd, J= 16,2 Hz, 11,4 Hz), 3,31-3,24 (1H, m), 1,24 (3H, t, J= 7,0 Hz). LC/MS:  $m/z = 499,1$   $[M+H]^+$ .

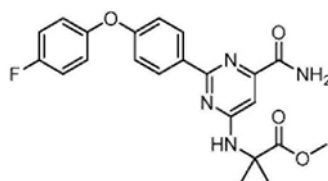
35 1-((6-Carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)ciclopropanocarboxilato de etilo (compuesto n.º 17)





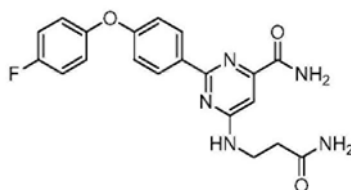
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,54-8,40 (3H, m), 8,39-8,29 (1H, m), 7,87-7,75 (1H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 7,21-7,13 (2H, m), 7,07-6,99 (2,7H, m), 6,90 (0,3H, s), 4,13-3,99 (2H, m), 1,62-1,50 (2H, m), 1,30-1,05 (3H, m), 1,04-0,98 (2H, m). LC/MS:  $m/z$ = 437,1 [M+H]<sup>+</sup>.

2-((6-Carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (compuesto n.º 18)



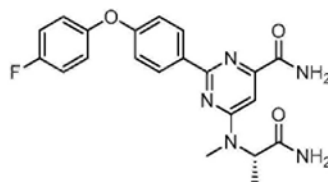
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,43 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,29 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 7,05-7,00 (3H, m), 3,50 (3H, s), 1,53 (6H, s). LC/MS:  $m/z$ = 425,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15 6-((3-Amino-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 19)



20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,53 (2H, d, J= 8,6 Hz), 8,25 (1H, s), 7,90-7,84 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,12 (2H, m), 7,04 (2H, d, J= 8,8 Hz), 6,98 (1H, s), 6,87 (1H, s), 3,70-3,59 (2H, m), 2,72 (2H, t, J= 6,6 Hz). LC/MS:  $m/z$ = 396,1 [M+H]<sup>+</sup>.

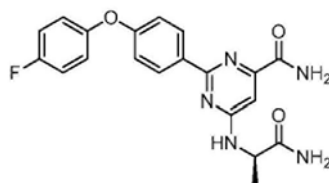
(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 20)



25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,56 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,35 (1H, d, J= 2,2 Hz), 7,80 (1H, d, J= 2,2 Hz), 7,40 (1H, s a), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,07 (1H, s a), 7,03 (2H, d, J= 8,8 Hz), 5,39 (1H, s a), 3,05 (3H, s a), 1,40 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS:  $m/z$ = 410,1 [M+H]<sup>+</sup>.

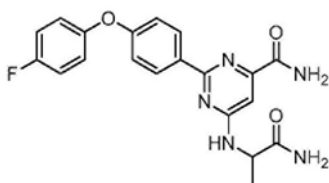
30 (R)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 21)

ES 2 680 246 T3



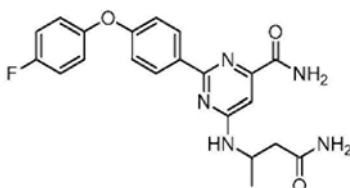
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,54 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,27 (1H, s), 7,94 (1H, d, J= 6,4 Hz), 7,73 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,32-7,24 (2H, m), 7,20-7,12 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,06-6,97 (3H, m), 4,61-4,50 (1H, m), 1,36 (3H, d, J= 7,0 Hz). LC/MS: *m/z*= 396,1 [M+H]<sup>+</sup>.

6-((1-Amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(4-fluorophenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 22)



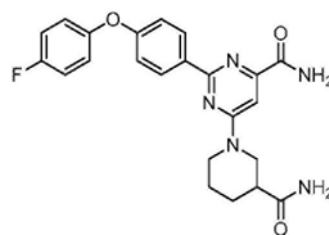
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,54 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,27 (1H, s), 7,95 (1H, d, J= 5,9 Hz), 7,74 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,32-7,23 (2H, m), 7,19-7,12 (2H, m), 7,08 (1H, s), 7,05-6,97 (3H, m), 4,60-4,51 (1H, m), 1,36 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z*= 396,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 6-((4-Amino-4-oxobutan-2-yl)amino)-2-(4-(4-fluorophenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 23)



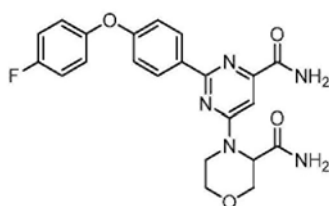
20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,52 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,25 (1H, s), 7,75-7,66 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,12 (2H, m), 7,04 (2H, d, J= 9,0 Hz), 6,95 (1H, s), 6,85 (1H, s), 4,63-4,51 (1H, m), 2,48-2,42 (1H, m), 2,29-2,20 (1H, m), 1,21 (3H, d, J= 6,4 Hz). LC/MS: *m/z*= 410,1 [M+H]<sup>+</sup>.

6-(3-Carbamoilpiperidin-1-yl)-2-(4-(4-fluorophenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 24)



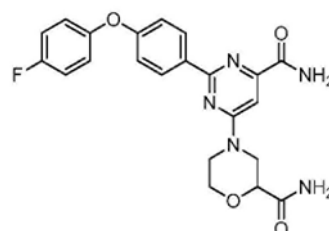
25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,52 (2H, d, J= 8,6Hz), 8,33 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,32-7,21 (3H, m), 7,19-7,12 (2H, m), 7,05 (2H, d, J= 8,8 Hz), 6,93 (1H, s), 4,45 (2H, s a), 3,19-3,00 (2H, m), 2,39-2,29 (1H, m), 1,97-1,88 (1H, m), 1,83-1,62 (2H, m), 1,51-1,37 (1H, m). LC/MS: *m/z*= 436,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 4-(6-Carbamoil-2-(4-(4-fluorophenoxy)fenil)pirimidin-4-yl)morfolin-3-carboxamida (compuesto n.º 25)



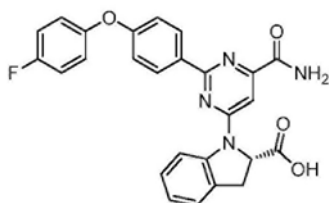
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,54 (2H, d, J= 8,1 Hz), 8,37 (1H, s), 7,82 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,32-7,20 (3H, m), 7,20-7,13 (3H, m), 7,04 (2H, d, J= 8,3 Hz), 5,25 (0,5H, s a), 4,62 (0,5H, s a), 4,34 (1H, d, J= 12,0 Hz), 4,00-4,93 (1H, m), 3,84 (1H, s a), 3,74 (1H, dd, J= 11,8 Hz, 3,9 Hz), 3,59-3,45 (2H, m). LC/MS: *m/z*= 438,1 [M+H]<sup>+</sup>.

4-(6-Carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)morfolin-2-carboxamida (compuesto n.º 26)



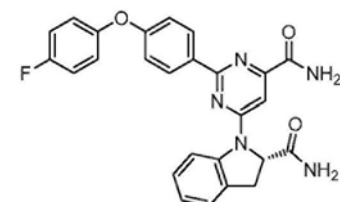
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,53 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,37 (1H, s), 7,83 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 7,07 (2H, d, J= 8,8 Hz), 4,60 (1H, s muy ancho), 4,28 (1H, s a), 4,05-3,98 (2H, m), 3,66 (1H, dt, J= 11,2Hz, 2,6Hz), 3,30-3,20 (1H, m), 3,19-3,05 (1H, m). LC/MS: *m/z*= 438,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Ácido (S)-1-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxílico (compuesto n.º 31)



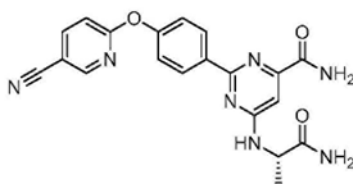
20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13,29 (1H, s a), 8,61 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,49 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,38-7,26 (5H, m), 7,25-7,16 (2,5H, m), 7,16-7,08 (2,5H, m), 7,08-7,02 (1H, m), 5,32 (1H, dd, J= 11,2 Hz, 3,1 Hz), 3,69 (1H, dd, J= 16,7 Hz, 11,2 Hz), 3,25 (1H, d, J= 17,1 Hz). LC/MS: *m/z*= 471,3 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-1-(6-Carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxamida (compuesto n.º 36)



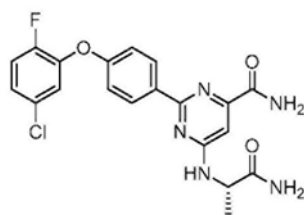
25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,6 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,47 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,42-7,25 (6H, m), 7,25-7,16 (2,5H, m), 7,16-7,06 (2,5H, m), 7,03 (1H, t, J= 7,2 Hz), 5,12 (1H, d a, J= 8,6 Hz), 3,72-3,61 (1H, m), 3,16-6,08 (1H, m). LC/MS: *m/z*= 470,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 37)



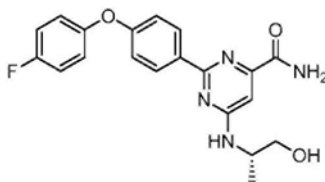
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,68 (1H, d, J= 2,0 Hz), 8,61 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,35 (1H, dd, J= 8,8 Hz, 2,4 Hz), 8,32 (1H, s), 7,99 (1H, d, J= 6,6 Hz), 7,75 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,32-7,26 (3H, m), 7,12 (1H, s), 7,01 (1H, s), 4,63-4,54 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,0 Hz). LC/MS: *m/z*= 404,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 38)



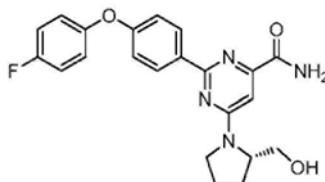
15 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,56 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,28 (1H, s), 7,96 (1H, d, J= 6,1 Hz), 7,74 (1H, s), 7,56-7,47 (2H, m), 7,38-7,33 (2H, m), 7,12-7,06 (3H, m), 6,99 (1H, s), 4,60-4,51 (1H, m), 1,37 (3H, d, J= 7,0Hz). LC/MS: *m/z*= 430,0 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-((1-hidroxiopropan-2-yl)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 42)



20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,51 (2H, d, J= 8,1 Hz), 8,25 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,66-7,59 (1H, m), 7,32-7,23 (2H, m), 7,19-7,12 (2H, m), 7,04 (2H, d, J= 8,1 Hz), 6,98 (1H, s), 4,84-4,77 (1H, m), 4,34-4,23 (1H, m), 3,57-3,47 (1H, m), 3,44-3,36 (1H, m), 1,18 (3H, d, J= 6,6 Hz). LC/MS: *m/z*= 383,2 [M+H]<sup>+</sup>.

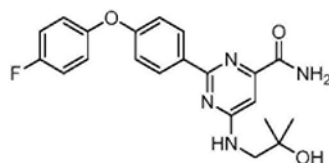
25 (S)-2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 43)



30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,58-8,52 (2H, m), 8,33 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,33-7,25 (2H, m), 7,21-7,13 (2H, m), 7,11 (0,4H, s a), 7,07-7,02 (2H, m), 6,98 (0,6H, s a), 5,02 (0,4H, s a), 4,82 (0,6H, s a), 4,39 (0,6H, s a), 3,98 (0,4H, s a), 3,73 (1H, s a), 3,68-3,39 (2H, m), 3,41-3,30 (1H, m), 2,14-1,89 (4H, m). LC/MS: *m/z*= 409,2 [M+H]<sup>+</sup>.

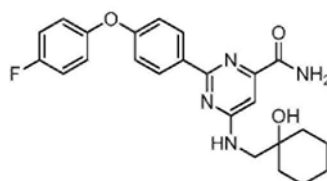
2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 44)

ES 2 680 246 T3



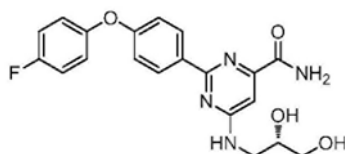
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,51 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,24 (1H, s), 7,76-7,69 (2H, m), 7,31-7,24 (2H, m), 7,18-7,12 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,04 (2H, d, J= 9,0 Hz), 4,61 (1H, s), 3,48 (2H, d, J= 5,7 Hz), 1,14 (6H, s). LC/MS: *m/z*= 397,2 [M+H]<sup>+</sup>.

2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-(((1-hidroxiciclohexil)metil)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 45)



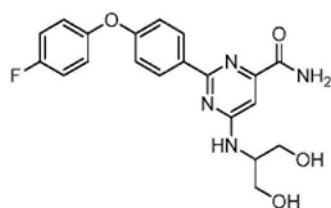
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,51 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,24 (1H, s), 7,74-7,67 (2H, m), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,04 (2H, d, J= 9,0 Hz), 4,39 (1H, s), 3,51 (2H, d, J= 5,7 Hz), 1,62-1,33 (9H, m), 1,26-1,14 (1H, m). LC/MS: *m/z*= 437,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (S)-6-((2,3-Dihidroxiopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 46)



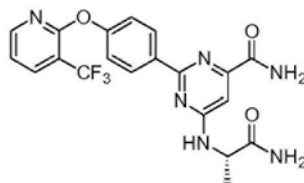
20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8,50 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,21-7,08 (5H, m), 7,05 (2H, d, J= 9,0 Hz), 3,99-3,90 (1H, m), 3,86-3,75 (1H, m), 3,66-3,55 (3H, m). LC/MS: *m/z*= 399,1 [M+H]<sup>+</sup>.

6-((1,3-Dihidroxiopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 47)



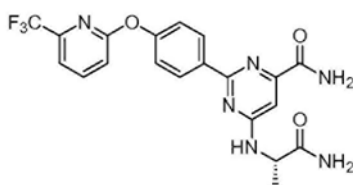
25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,52 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,25 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,61 (1H, d, J= 7,7 Hz), 7,32-7,24 (2H, m), 7,20-7,12 (2H, m), 7,08-7,01 (3H, m), 4,84-4,70 (2H, m), 4,32-4,21 (1H, m), 3,62-3,51 (4H, m). LC/MS: *m/z*= 399,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((3-trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 58)



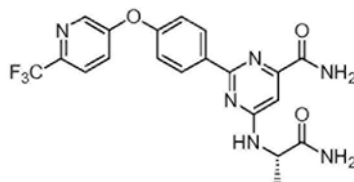
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,59 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,42 (1H, d, J= 4,8 Hz), 8,32 (1H, a), 8,30 (1H, s a), 7,98 (1H, d, J= 6,8 Hz), 7,74 (1H, s a), 7,56 (1H, s a), 7,38 (1H, dd, J= 5,6, 6,8 Hz), 7,24 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,13 (1H,s), 7,02 (1H, s a), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z* =447 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 59)



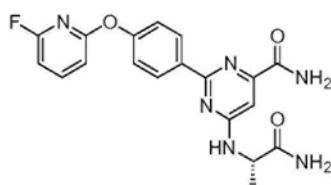
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,62 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,34 (1H, a), 8,10 (1H, t, J= 8 Hz), 7,98 (1H, d, J= 6,8 Hz), 7,74 (1H, s a), 7,68 (1H, d, J= 7,2 Hz) 7,57 (1H, s a), 7,40 (1H, d, J= 8,4 Hz), 7,28 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,13 (1H, s), 7,02 (1H, s a), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z* =447 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 60)



20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,64 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,62 (1H, d, J= 2,8 Hz), 8,33 (1H, a), 7,99 (1H, d, J= 6,8 Hz), 7,93 (1H, d, J= 8,8 Hz), 7,76 (1H, s a), 7,64 (1H, dd, J= 8, 2,4 Hz), 7,55 (1H, s a), 7,27 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,13 (1H,s), 7,02 (1H, s a), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z* = 447 [M+H]<sup>+</sup>.

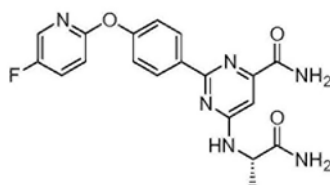
25 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-((6-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 61)



30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,60 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,32 (1H, a), 8,05 (1H, c, J= 8,4 Hz), 7,99 (1H, d, J= 7,6 Hz), 7,75 (1H, s a), 7,55 (1H, s a), 7,25 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,13 (1H, s), 7,02 (1H, s a), 7,00 (1H, dd, J= 7,6, 1,2 Hz), 6,93 (1H, dd, J= 8, 2,4 Hz), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z* = 397 [M+H]<sup>+</sup>.

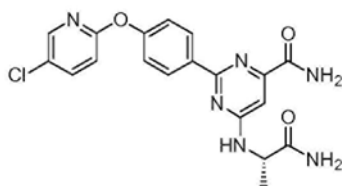
35 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 62)

ES 2 680 246 T3



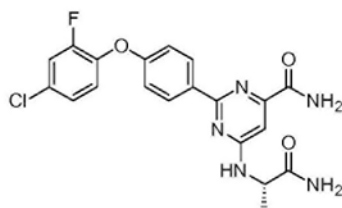
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,57 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,30 (1H, a), 8,20 (1H, d, J= 3,2 Hz), 7,97 (1H, d, J= 6,4 Hz), 7,87 (1H, dt, J= 2,8, 7,6 Hz), 7,75 (1H, s a), 7,55 (1H, s a), 7,19 (1H, d, J= 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,11 (1H, s), 7,02 (1H, s a), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z*= 397 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-((5-cloropiridin-2-yl)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 63)



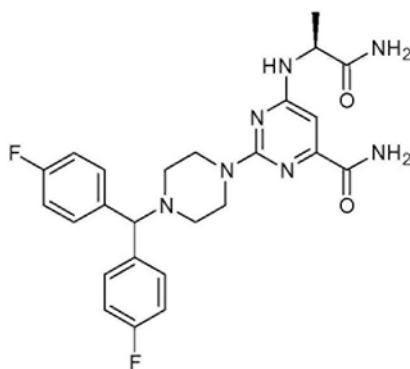
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,57 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,31 (1H, a), 8,25 (1H, d, J= 2,8 Hz), 8,00 (1H, dd, J= 8,8, 2,8 Hz), 7,97 (1H, d, J= 6,4 Hz), 7,74 (1H, s a), 7,55 (1H, s a), 7,21 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,16 (1H, d, J= 8,8 Hz), 7,11 (1H,s), 7,02 (1H, s a), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z*= 413 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 64)



20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,55 (2H, d, J= 8,8 Hz), 8,28 (1H, a), 7,96 (1H, d, J= 6,0 Hz), 7,74 (1H, s a), 7,69 (1H, dd, J= 11, 2,0 Hz), 7,54 (1H, s a), 7,35 (1H, dt, J= 8,4, 2,4 Hz), 7,30 (1H, t, J= 8,8 Hz), 7,09 (1H, s a), 7,05 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,00 (1H, s a), 4,57 (1H, m), 1,38 (3H, d, J= 7,2 Hz). LC/MS: *m/z*= 430 [M+H]<sup>+</sup>.

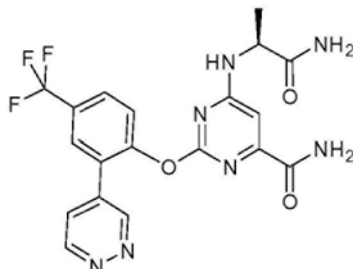
25 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 71)



ES 2 680 246 T3

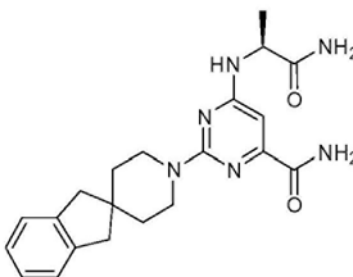
RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 7,20-7,4 (4H, m), 6,85-6,95 (4H, m), 6,40 (1H, s), 4,2 (2H, m), 3,65-3,79 (4H, m), 2,15-2,35 (4H, m), 1,40 (3H, d, J= 7,0 Hz). LC/MS: m/z= 496 [M+H]<sup>+</sup>.

5 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 72)



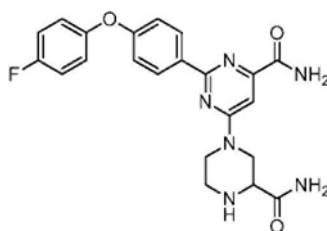
10 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 9,09-9,51 (2H, m), 7,82-8,05 (3H, m), 7,4 (1H, m), 6,80 (1H, s), 4,0 (1H, m), 1,35 (3H, d, J= 7,0 Hz). LC/MS: m/z= 448 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 73)



15 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 6,95-7,20 (m, 4H), 6,35 (1H, s), 4,6 (2H, m), 4,2 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,88 (m, 2H), 2,10 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,40 (2H, m), 1,28 (3H, d, J= 7,0 Hz). LC/MS: m/z = 395 [M+H]<sup>+</sup>.

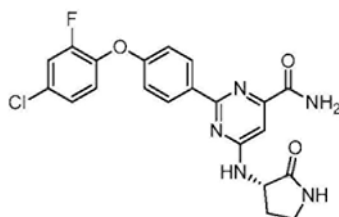
20 6-(3-Carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 74)



25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,53 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,34 (1H, d, J= 2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J= 2,2 Hz), 7,45 (1H, s), 7,31-7,24 (2H, m), 7,24-7,20 (2H, m), 7,19-7,12 (2H, m), 7,05 (2H, d, J= 9,0 Hz), 5,02-3,71 (2H, a), 3,27 (3H, s s), 3,02-2,94 (1H, m a), 2,78-2,65 (2H, m a). LC/MS: m/z= 437,1 [M+H]<sup>+</sup>.

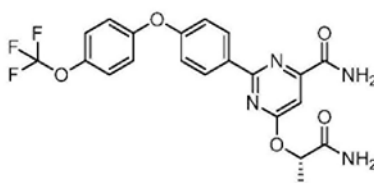
(S)-2-(4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 75)





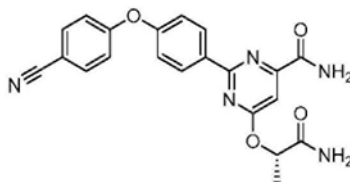
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,52 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,29 (1H, s), 8,09 (1H, d, J= 7,2 Hz), 7,96 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J= 11,0 Hz, 2,2 Hz), 7,38-7,28 (2H, m), 7,09-7,03 (3H, m), 4,75 (1H, m), 3,32-3,23 (2H, m), 2,57-2,46 (1H, m, superposición con el pico de DMSO), 2,06-1,93 (1H, m). LC/MS: *m/z*= 442,0 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 76)



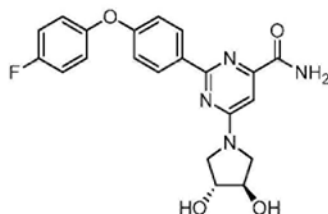
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,62 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,51 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,47-7,42 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,25-7,19 (3H, m), 7,14 (2H, d, J= 9,0 Hz), 5,38 (1H, c, J= 6,8 Hz), 1,53 (3H, d, J= 6,8 Hz). LC/MS: *m/z*= 463,0 [M+H]<sup>+</sup>.

15 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(cianofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 77)



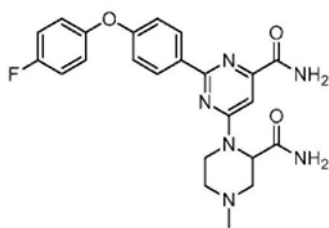
20 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,67 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,55 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,89 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,71 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,25 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,24-7,19 (3H, m), 5,39 (1H, c, J= 6,8 Hz), 1,53 (3H, d, J= 6,8 Hz). LC/MS: *m/z*= 404,1 [M+H]<sup>+</sup>.

6-((3R,4R)-3,4-Dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 80)



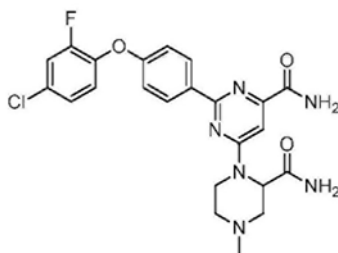
25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8,55 (2H, d, J= 9,0 Hz), 8,33 (1H, d, J= 2,2 Hz), 7,79 (1H, d, J= 2,2 Hz), 7,31-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,05 (2H, d, J= 9,0 Hz), 6,90 (1H, s), 5,29 (1H, d, J= 3,5 Hz), 5,21 (1H, d, J= 3,5 Hz), 4,14-4,09 (1H, m), 4,09-4,04 (1H, m), 3,76-3,62 (3H, m), 3,35-3,30 (1H, m). LC/MS: *m/z*= 411,1 [M+H]<sup>+</sup>.

30 6-(2-Carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 82)



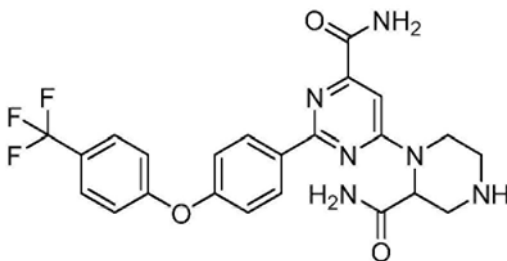
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8,49 (2H, d, J= 8,8 Hz), 7,37 (1H, s), 7,19-7,08 (4H, m), 7,03 (2H, d, J= 9,0 Hz), 5,65-5,24 (1H, a), 4,48-3,95 (1H, a), 3,64-3,53 (1H, m), 3,50-3,42 (1H, m), 2,99-2,92 (1H, m), 2,40 (1H, dd, J= 12,1 Hz, 4,8 Hz), 2,33 (3H, s), 2,20 (1H, dt, J= 11,6 Hz, 3,5 Hz). LC/MS: *m/z*= 451,2 [M+H]<sup>+</sup>.

6-(2-Carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 83)



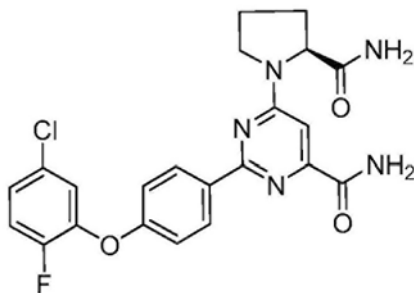
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 8,50 (2H, d, J= 9,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J= 10,5 Hz, 2,4 Hz), 7,37 (1H, s), 7,29-7,18 (2H, m), 7,04 (2H, d, J= 8,8 Hz), 5,64-5,22 (1H, a), 4,50-3,92 (1H, a), 3,65-3,53 (1H, m), 3,50-3,41 (1H, m), 2,99-2,92 (1H, m), 2,40 (1H, dd, J= 11,8 Hz, 4,8 Hz), 2,33 (3H, s), 2,20 (1H, dt, J= 11,6 Hz, 3,5 Hz). LC/MS: *m/z*= 485,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15 6-(2-Carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 86)



20 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,45 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,95-7,15 (m, 4H), 5,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 2H), 2,85-3,0 (m, 2H), 2,70 (m, 1H). LC/MS: *m/z*= 487 [M+H]<sup>+</sup>.

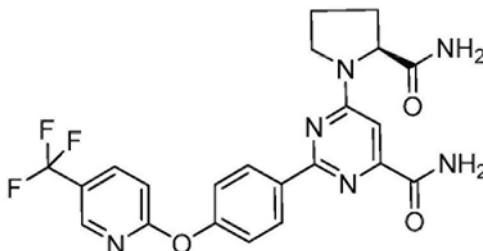
(S)-6-(2-Carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 87)



25

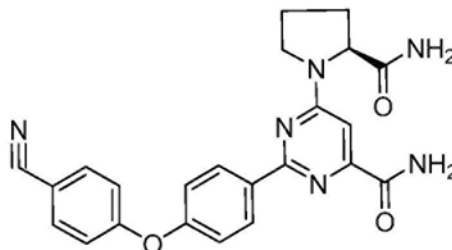
RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,40 (m, 2H), 6,75-7,20 (m, 6H), 4,55 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 2H), 1,95-2,35 (m, 4H). LC/MS: m/z= 456 [M+H]<sup>+</sup>.

5 (S)-6-(2-Carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 88)



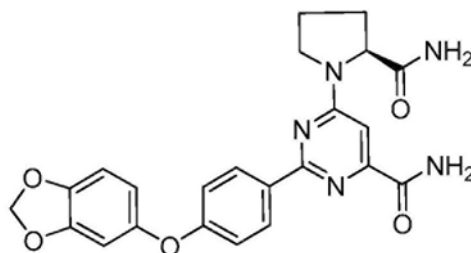
10 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,49 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 6,95-7,20 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 2H), 1,90-2,40 (m, 4H). LC/MS: m/z= 473 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-6-(2-Carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cianofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 89)



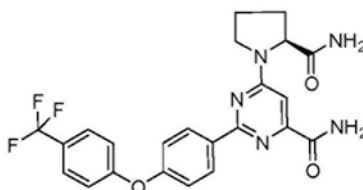
15 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,49 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,05 (m, 5H), 4,55 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 2H), 1,90-2,40 (m, 4H). LC/MS: m/z= 429 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (S)-2-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 90)



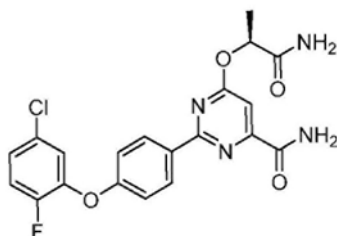
25 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,40 (m, 2H), 6,60-7,05 (m, 4H), 6,30-6,60 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 2H), 1,90-2,40 (m, 4H). LC/MS: m/z= 448 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-6-(2-Carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 91)



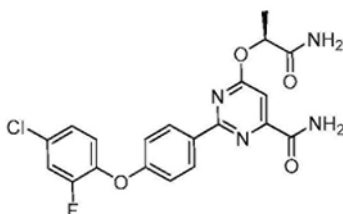
RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,45 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 6,90-7,05 (m, 4H), 4,60 (m, 1H), 3,40-3,70 (m, 2H), 1,90-2,40 (m, 4H).  
LC/MS: m/z= 472 [M+H]<sup>+</sup>.

5 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 92)



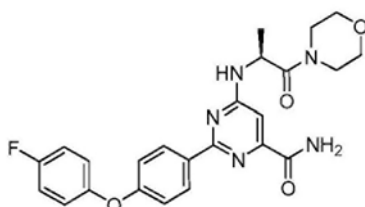
10 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,45 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 6,85-6,95 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 1,50 (d, J= 7,20 Hz, 3H). LC/MS: m/z= 431 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 93)



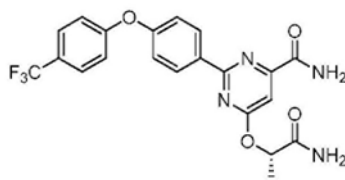
15 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,45 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 6,85-6,95 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 1,50 (d, J= 7,20 Hz, 3H). LC/MS: m/z= 431 [M+H]<sup>+</sup>.

20 (S)-2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-((1-morfolino-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 95)



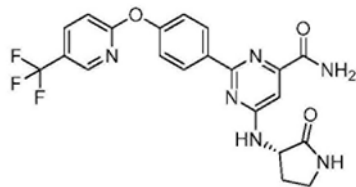
25 RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 8,40 (m, 2H), 6,95-7,20 (m, 7H), 5,15 (m, 1H), 3,45-3,85 (m, 8H), 1,50 (d, J= 7,20 Hz, 3H).  
LC/MS: m/z= 466 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometilmetil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 98)



30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,66 (2H, d, J= 9,2 Hz), 8,54 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,79 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,71 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,27-7,20 (5H, m), 5,39 (1H, m), 1,54 (3H, d, J= 6,8 Hz). LC/MS: m/z= 447 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 99)



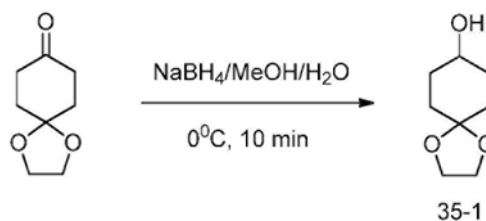
5  
 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,62-8,56 (3H, m), 8,33 (1H, s), 8,27 (1H, dd, J= 8,8 Hz, 2,4 Hz), 8,12 (1H, d, J= 6,8 Hz), 7,98 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,33-7,26 (3H, m), 7,09 (1H, s), 4,82-4,71 (1H, m), 3,35-3,25 (2H, m), 2,61-2,49 (1H, m, superposición con el pico de DMSO), 2,07-1,94 (1H, m). LC/MS: m/z= 459,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### EJEMPLO 35

Preparación de 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 103)

#### Esquema 77

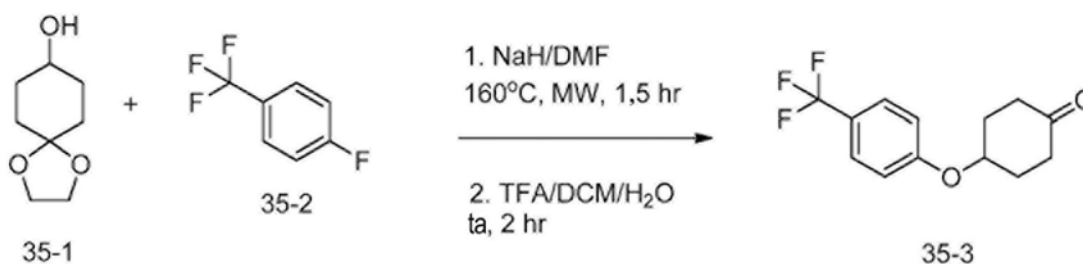


15

Síntesis de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (compuesto 35-1)

20  
 Se añadió lentamente NaBH<sub>4</sub> (370 mg, 10 mmol) en 5 ml de H<sub>2</sub>O a 10 ml de solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (1,56 g, 10 mmol) en MeOH a 0 °C. Después de la adición, se retiró el metanol y se extrajo el residuo con AcOEt (2 x 20 ml). Se secó la capa de AcOEt sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó, dando 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (compuesto 35-1), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (1,56 g, rendimiento 100 %).

#### Esquema 78

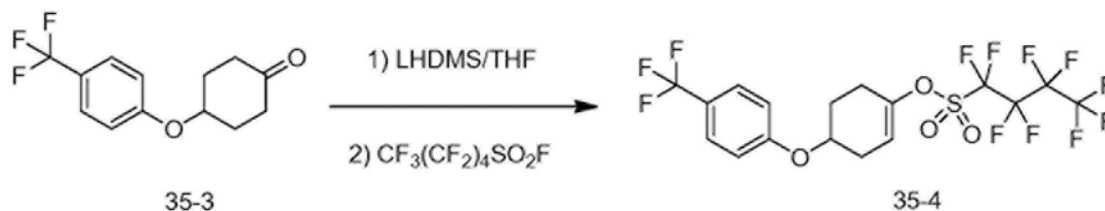


25 Síntesis de 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanona (compuesto 35-3)

30  
 Se añadió NaH (200 mg, 5 mmol) a una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (compuesto 35-1) (730 mg, 5 mmol) en tolueno a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 0,5 h y se enfrió luego a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (compuesto 35-2) (820 mg, 5 mmol) en DMF y se calentó la mezcla de reacción a 160 °C durante 1,5 h en microondas (Biotage initiator). Se enfrió luego la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml). Se trató el producto bruto con TFA/DCM/H<sub>2</sub>O (2 ml/4 ml/0,6 ml) a temperatura ambiente durante 2 h y se extrajo luego con AcOEt (2 x 20 ml). Se retiró el AcOEt y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando AcOEt/hexanos como eluyente, dando 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanona (compuesto 35-3) en forma de un aceite incoloro

(0,52 g, rendimiento del 40 %). LC/MS:  $m/z = 259 [M+H]^+$ .

Esquema 79

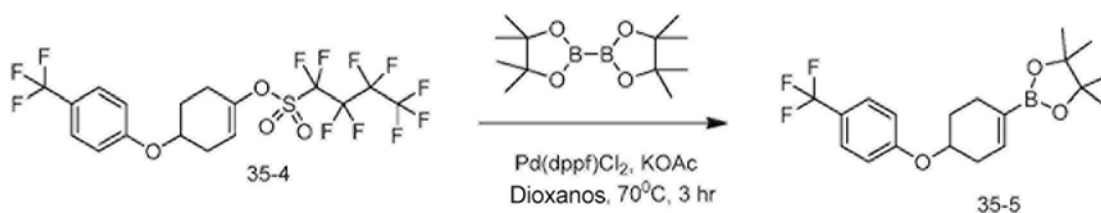


- 5 Síntesis de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-ilo (compuesto 35-4)

Se añadió gota a gota una solución de LHDMS (1 M en THF, 2,2 mmol, 2,2 ml) a una solución de 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanona (compuesto 35-3) (0,52 g, 2 mmol) en THF a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  bajo argón, se agitó la mezcla durante 1 h después de completar la adición. Se añadió gota a gota  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2\text{F}$  (0,35 ml, 2 mmol) y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró el THF y se sometió el residuo a columna ultrarrápida usando AcOEt/hexanos como eluyente, dando 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-ilo (compuesto 35-4) en forma de un aceite amarillo (0,8 g, rendimiento del 74 %).

15

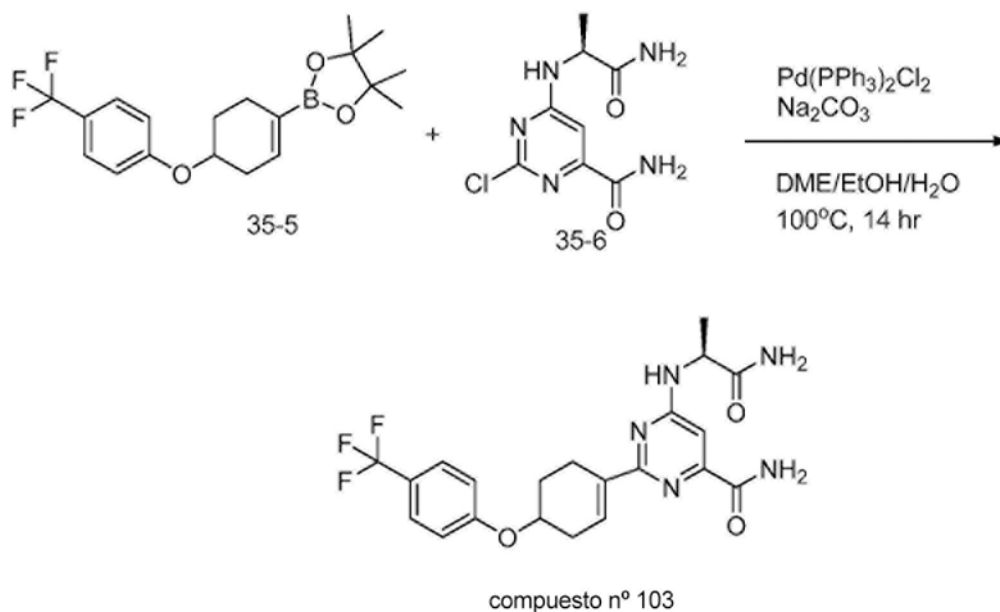
Esquema 80



Síntesis de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-ilo)-1,3,2-dioxaborolano (compuesto 35-5)

- 20 Se suspendió una mezcla de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-ilo (compuesto 35-4) (0,8 g, 1,48 mmol), pinacoldiborano (0,38 g, 1,48 mmol), KOAc (0,44 g, 4,5 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (60 mg, 0,07 mmol) en dioxanos (10 ml) y se calentó a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La retirada de AcOEt dio 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-ilo)-1,3,2-dioxaborolano (compuesto 35-5), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (0,5 g, rendimiento bruto del 94 %).
- 25

Esquema 81



Síntesis de 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 103)

5

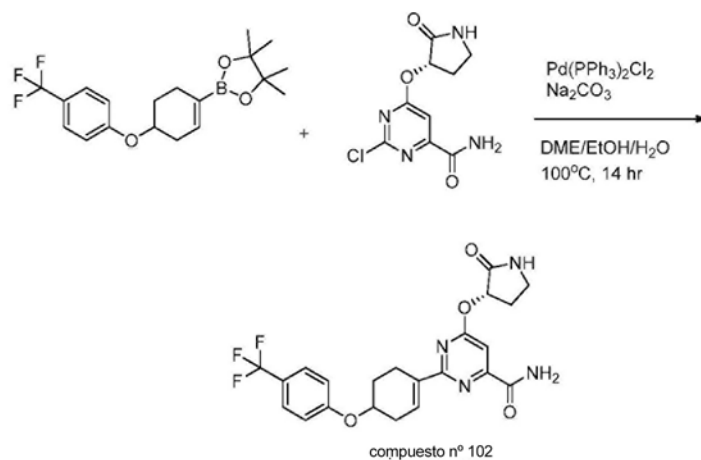
Se suspendió en DME/EtOH (2 ml/1 ml) una mezcla del compuesto de borato 35-5, (257 mg, 0,7 mmol), (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (compuesto 35-6) (170 mg, 0,7 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mg, 0,04 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M en H<sub>2</sub>O, 0,7 ml). Se purgó la mezcla con N<sub>2</sub>, se calentó a 100 °C durante 14 h y se enfrió luego a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con AcOEt (2 x 20 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la retirada del acetato de etilo mediante rotavapor, se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida usando DCM/MeOH como eluyente, dando 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 103) en forma de un sólido blanco (50 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50-7,60 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,95-7,15 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 2,60-2,90 (m, 3H), 2,40-2,50 (m, 1H), 1,95-2,15 (m, 2H), 1,50 (d, 3H). LC/MS: m/z= 450 [M+H]<sup>+</sup>.

15

## EJEMPLO 36

Preparación de 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida

Esquema 82



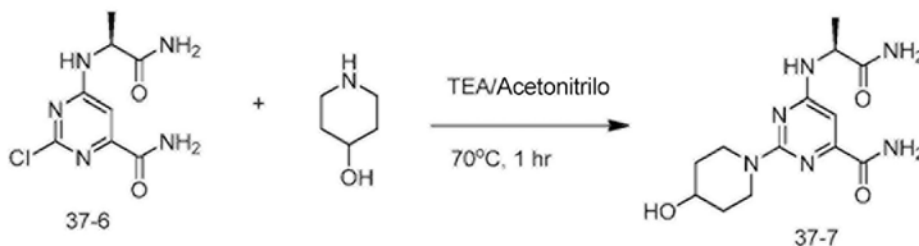
Se preparó 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida usando la metodología descrita en el EJEMPLO 35. RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35-7,45 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,20-3,35 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 4H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,85-2,15 (m, 3H). LC/MS: *m/z*= 463 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## EJEMPLO 37

Preparación de (S)-6-(((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cianofenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 100)

## Esquema 83



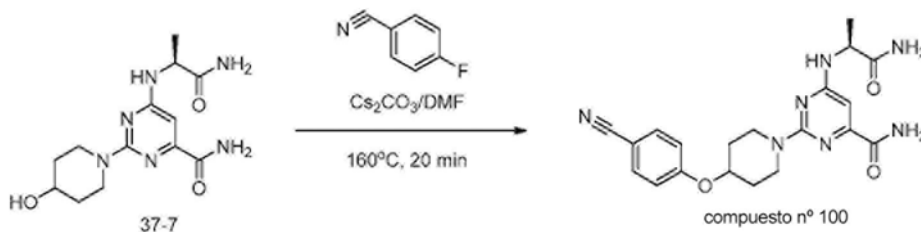
10

Síntesis de (S)-6-(((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto 37-7)

Se disolvió una mezcla de (S)-6-(((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (compuesto 37-6) (243 mg, 1 mmol), 4-hidroxipiperidina (101 mg, 1 mmol) y TEA (0,17 ml, 1,2 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a 70 °C durante 1 h, se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se retiró el acetato de etilo por rotavapor y se usó la (S)-6-(((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto 37-7) en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

## Esquema 84



Síntesis de (S)-6-(((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cianofenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 100)

25

Se calentó a 160 °C una mezcla de 4-fluorobenzonitrilo (121 mg, 1 mmol), compuesto 37-7 (308 mg, 1 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (326 mg, 1 mmol) en DMF (2 ml) en un microondas (Biotage initiator) durante 20 minutos. Se extrajo la mezcla con AcOEt (2 x 20 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de la retirada de acetato de etilo por rotavapor, se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida usando DCM/MeOH como eluyente, dando (S)-6-(((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cianofenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 100) en forma de un sólido blanco (150 mg). RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55-7,65 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (d, 3H). LC/MS: *m/z*= 410 [M+H]<sup>+</sup>.

30

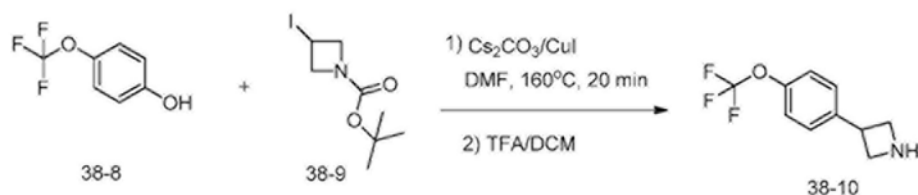
## EJEMPLO 38

Preparación de (S)-6-(((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidín-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 101)

35



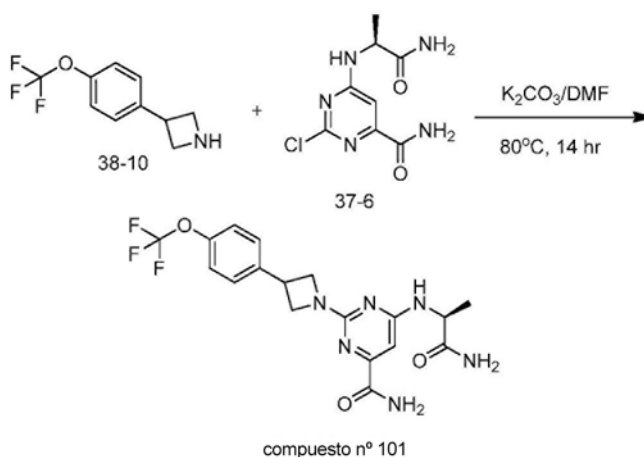
Esquema 85



Síntesis de 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidina (compuesto 38-10)

- 5 Se metió una mezcla de compuesto de fenol 38-8 (356 mg, 2 mmol), compuesto de yoduro 38-9 (564 mg, 2 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (652 mg, 2 mmol) y  $\text{CuI}$  (100 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml) en un vial para microondas cerrado y se agitó a 160 °C en un microondas (Biotage initiator) durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se extrajo la mezcla con  $\text{AcOEt}$  (2 x 20 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se retiró el  $\text{AcOEt}$  por rotavapor, se disolvió el residuo en TFA/DCM (5 ml/5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se extrajo la mezcla con  $\text{AcOEt}$  (2 x 20 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la retirada del acetato de etilo por rotavapor, se usó 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidina bruta (compuesto 38-10) en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS:  $m/z = 218$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Esquema 86

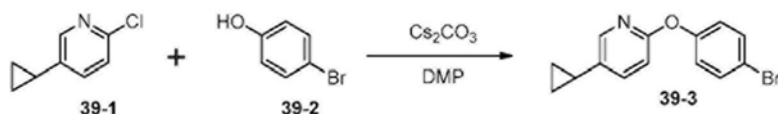


- 15 Síntesis de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidín-1-il)pirimidín-4-carboxamida (compuesto n.º 101)

- 20 Se disolvió en DMF (3 ml) una mezcla de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidín-4-carboxamida (compuesto 37-6) (243 mg, 1 mmol), 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidina (1 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (138 mg, 1 mmol), se agitó a 80 °C durante 14 h y se enfrió luego a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con  $\text{AcOEt}$  (2 x 20 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . Después de la retirada del acetato de etilo por rotavapor, se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida usando DCM/MeOH como eluyente, dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidín-1-il)pirimidín-4-carboxamida (compuesto n.º 101) en forma de un sólido blanco (150 mg). RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,12 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,90-4,45 (m, 5H), 1,35 (d, 3H). LC/MS:  $m/z = 425$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

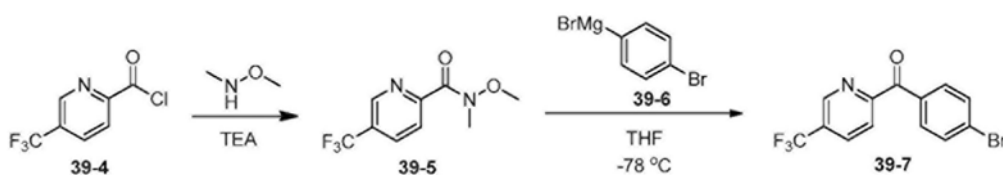
## EJEMPLO 39

- 30 Síntesis del Compuesto 39-3



Se calentó a 190 °C durante 24 h un recipiente de vidrio a presión sellado que contenía una mezcla de 2-cloro-5-ciclopropilpiridina (compuesto **39-1**) (10 g, 65 mmol), 4-bromofenol (compuesto **39-2**) (13,5 g, 78 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 g, 78 mmol) en NMP (150 ml). Después de enfriar a TA, se diluyó la mezcla con salmuera (1400 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 500 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron en un rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, AcOEt al 0-20 %/hexanos), dando el compuesto **39-3** en forma de un sólido blanco (13 g). Rendimiento del 68 %. LC/MS: *m/z*=291 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Síntesis del compuesto 39-7

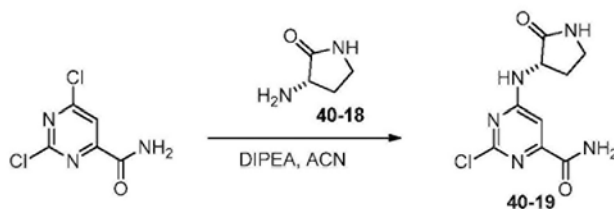


Se añadió TEA (1,46 ml, 10,5 mmol) a una suspensión de *N,O*-dimetilhidroxilamina (535 mg, 5,49 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-trifluorometilpiridin-2-carbonilo (compuesto **39-4**) (1,0 g, 4,77 mmol, Aldrich) en DCM (15 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 3 h. Se añadió agua, se separaron las capas y se extrajo la capa ac. con DCM. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Se purificó el aceite bruto concentrado por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, AcOEt al 0-100 %/hexanos), dando el compuesto **39-5** en forma de un aceite transparente (970 mg). Rendimiento del 87 %. RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,92 (s, 1H), 8,06 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,85-7,66 (m, 1H), 3,78 (s a, 3H), 3,44 (s a, 3H). LC/MS, *m/z*= 234,0 [M + H]<sup>+</sup>.

Se añadió una suspensión de bromuro de 4-bromofenilmagnesio (compuesto **39-6**) en THF (0,5 M, 5,26 ml, 2,63 mmol, Novel Chemical Solutions) a una solución del compuesto **39-5** (560 mg, 2,39 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se inactivó la mezcla con HCl al 20 %. Se añadieron DCM y HCl al 20 %. Se extrajo la capa ac. con DCM. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. Se purificó el aceite bruto concentrado por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, AcOEt al 0-100 %/hexanos), dando el compuesto **39-7** en forma de un sólido blanco (390 mg). Rendimiento del 49 %. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,00 (s, 1H), 8,22-8,17 (m, 2H), 8,02 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J= 8,58 Hz, 2H). LC/MS, *m/z*= 330,8 [M + H]<sup>+</sup>.

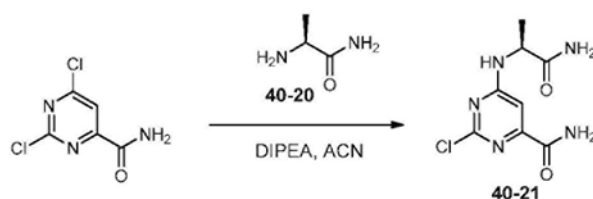
#### EJEMPLO 40

##### Síntesis del Compuesto **40-19**



Se añadieron (*S*)-3-aminopirrolidin-2-ona (Compuesto **40-18**) (2,55 g, 25,54 mmol, Aldrich) y DIPEA (9,60 ml, 55,11 mmol) a una solución de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida (véase el EJEMPLO 2) (4,80 g, 25,0 mmol) en ACN (100 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante una noche y se concentró luego a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetona al 20-60 %/hexanos), dando el Compuesto **40-19** en forma de un sólido parduzco (4,79 g). Rendimiento del 75 %. LC/MS: *m/z*= 256,2 [M+H]<sup>+</sup>.

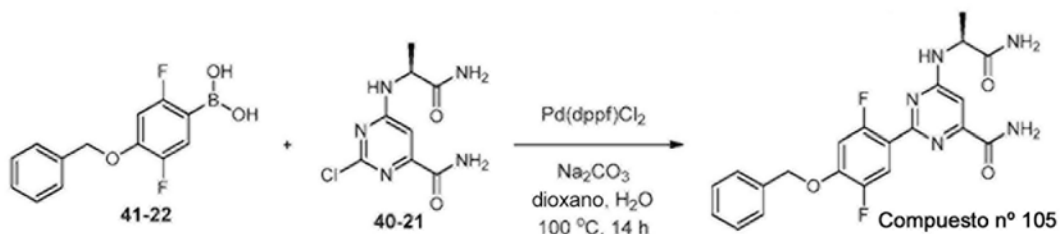
##### Síntesis del Compuesto **40-21**



Se añadieron clorhidrato de (S)-2-aminopropanoic acid (Compuesto **40-20**) (3,18 g, 25,54 mmol) y DIPEA (9,60 ml, 55,11 mmol) a una solución de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida (véase el EJEMPLO 2) (4,80 g, 25,0 mmol) en ACN (100 ml). Se calentó la mezcla a 50 °C durante una noche y se concentró luego a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetona al 20-60 %/hexanos), dando el Compuesto **40-21** en forma de un polvo parduzco pálido (4,81 g). Rendimiento del 79 %. LC/MS: *m/z* = 244,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 41

10 Síntesis de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benciloxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 105)



15 Se purgó con argón durante 2 min una mezcla de Compuesto **41-22** (264 mg, 1 mmol, Matrix Scientific), Compuesto **40-21** (243,5 mg, 1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M en H<sub>2</sub>O, 1 ml, 2 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (40 mg, 0,05 mmol) en dioxano (5 ml). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 14 h, se enfrió a TA y se procesó con AcOEt. Se secó el AcOEt sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó usando un rotavapor. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 0-10 %/DCM), dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benciloxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 105) en forma de un sólido blanco (300 mg). Rendimiento del 70 %. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,90-8,20 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 6H), 7,20 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,50 (t, J = 7,20 Hz, 1H), 1,30 (d, J = 7,20 Hz, 3H). LC/MS, *m/z* = 428,1 [M + H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 42

25 Síntesis de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 104)

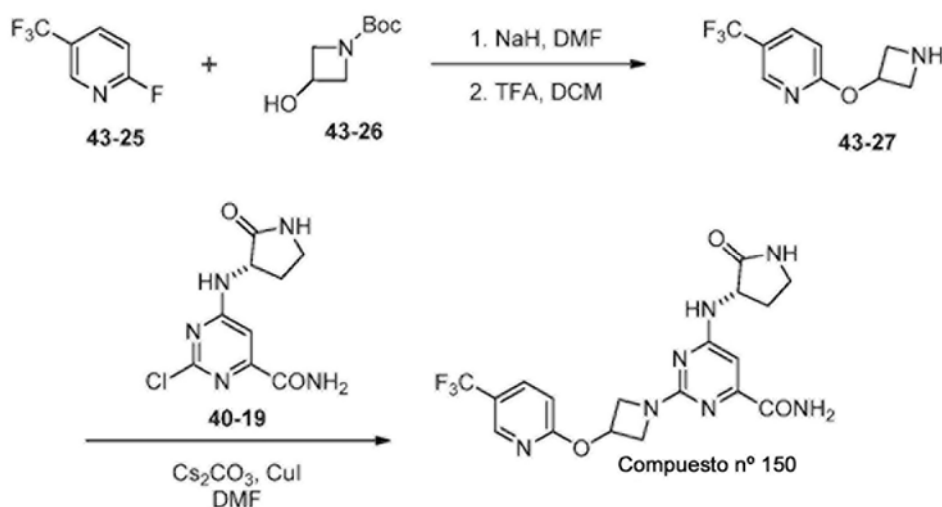


30 Se agitó a 80 °C durante 12 h una mezcla de Compuesto **42-8** (46 mg, 0,41 mmol), Compuesto **40-21** (100 mg, 0,41 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (57 mg, 0,41 mmol) en DMF (2 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se diluyó con salmuera (4 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, dando (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida (Compuesto n.º 104) en forma de un sólido blanco (28 mg). Rendimiento del 21 %. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 7,10 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LC/MS, *m/z* = 320,1 [M + H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 43

Síntesis de (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)pirimidin-4-

carboxamida (compuesto n.º 150)



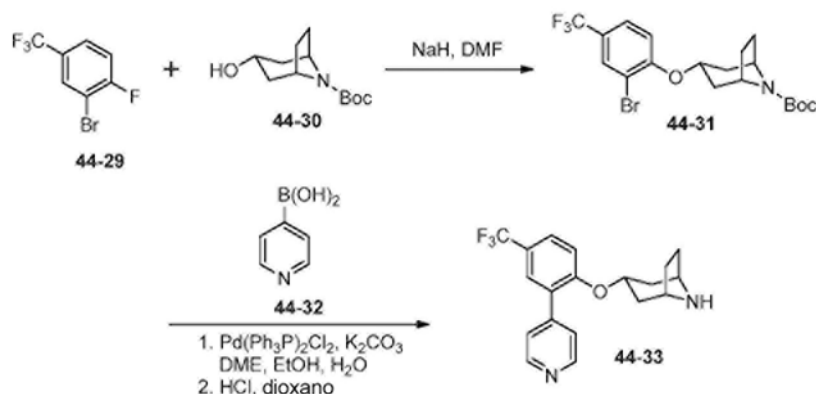
5 Se disolvió 1-Boc-3-hidroxiacetidina (Compuesto **43-26**) (0,6 g, 3,46 mmol) en DMF anhidra (6 ml) y NaH (al 60 % en aceite mineral, 152 mg, 3,8 mmol). Después de agitar a TA durante 30 min, se añadió una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (Compuesto **43-25**) (0,57 g, 3,46 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a 80 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla a TA, se inactivó con agua y se extrajo con AcOEt. Se secó el AcOEt sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó en un rotavapor. Se disolvió el residuo en DCM (5 ml) y se añadió TFA (3 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 2 h y se evaporó, dando el Compuesto **43-27** bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 Se suspendió una mezcla de Compuesto **43-27** (175 mg, 0,8 mmol), Compuesto **40-19** (205 mg, 0,8 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (521 mg, 1,6 mmol) y CuI (15 mg, 0,08 mmol) en DMF anhidra (2 ml) en un tubo de microondas. Se sometió a microondas la mezcla a 170 °C durante 20 min, se enfrió a TA y se procesó con AcOEt. Se evaporó el AcOEt y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 0-10 %/DCM), dando (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidín-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 150) en forma de un sólido amarillo (40 mg). Rendimiento del 11 %. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,50 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 3H), 4,10 (m, 2H), 3,38-3,55 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,20 (m, 1H). LC/MS, *m/z* = 438,1 [M + H]<sup>+</sup>.

20

#### EJEMPLO 44

Síntesis del Compuesto **44-33**



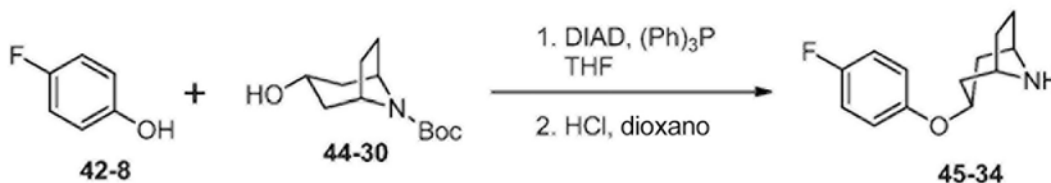
25 Se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,24 g, 6 mmol) a una solución de (1R,5S)-8-Boc-3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]octano (Compuesto **44-30**) (1,14 g, 5 mmol, TCI America) en DMF (4 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla a TA durante 30 min. Se enfrió luego la mezcla a 0 °C y se añadió rápidamente una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (Compuesto **44-29**) (1,22 g, 5 mmol) en DMF (2 ml). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 h, se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con AcOEt. Se retiró el AcOEt bajo presión reducida, dando el

30

Compuesto **44-31**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

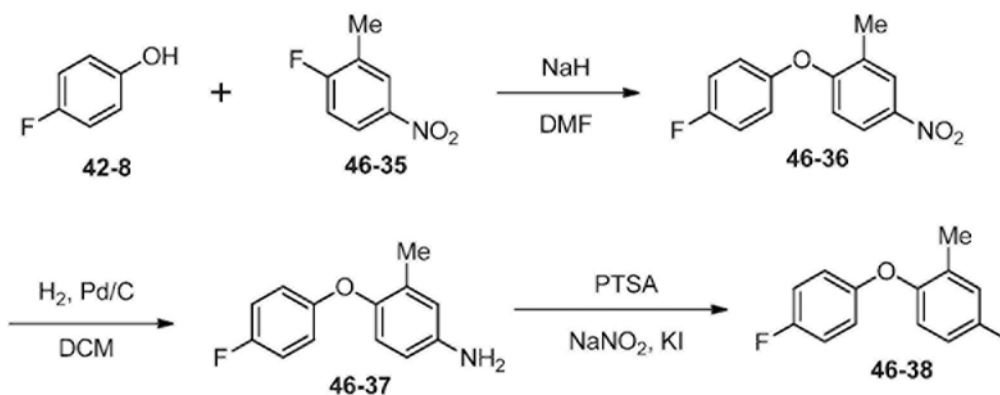
Se suspendió una mezcla de Compuesto **44-31** (400 mg, 0,89 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (compuesto **44-32**) (109 mg, 0,89 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31 mg, 0,044 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (245 mg, 1,78 mmol) en una mezcla de DME/EtOH/H<sub>2</sub>O (5 ml/2,5 ml/5 ml) y se purgó con argón durante 1 min. Se calentó la mezcla a 80 °C durante 14 h y se extrajo con AcOEt. Se evaporó el AcOEt a presión reducida y se suspendió el residuo en 10 ml de HCl 4 N en dioxano. Después de agitar a TA durante 14 h, se añadieron 20 ml de Et<sub>2</sub>O. Se filtró el sólido resultante, dando el compuesto **44-33** en forma de la sal HCl (200 mg). Rendimiento del 65 %. LC/MS, *m/z* = 349 [M + H]<sup>+</sup>.

10 EJEMPLO 45  
Síntesis del Compuesto **45-34**



15 Se añadieron el Compuesto **42-8** (168 mg, 1,5 mmol) y (Ph)<sub>3</sub>P (395 mg, 1,5 mmol) a una solución del Compuesto **44-30** (227 mg, 1,0 mmol) en THF (6 ml). Se añadió gota a gota a la solución resultante DIAD (0,32 ml, 1,5 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 16 h. Se concentró luego la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo resultante por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, acetona al 5 %/hexanos), dando un sólido blanco (200 mg). Se trató este material con HCl 4 M en dioxano (6 ml) a TA durante 14 h. Se retiraron los disolventes a vacío, dando el compuesto **45-34** en forma de la sal HCl en forma de un sólido blanco. LC/MS: *m/z* = 222 [M+H]<sup>+</sup>.

20 EJEMPLO 46  
Síntesis del compuesto **46-38**



25 Se añadió NaH (0,62 g de dispersión al 60 % en aceite mineral, 15,47 mmol) a una solución del Compuesto **42-8** (1,6 g, 14,18 mmol) en DMF (48 ml) a TA. Después de 30 min a TA, se añadió 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzono (Compuesto **46-35**) (2,00 g, 12,89 mmol) y se calentó la mezcla a 60 °C durante 1,5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se vertió lentamente en agua y se enfrió a 0 °C durante 16 h. Se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó con agua y se secó, dando el Compuesto **46-36** en forma de un sólido parduzco (3,18 g). Rendimiento del 100 %. LC/MS: *m/z* = 248 [M + H]<sup>+</sup>.

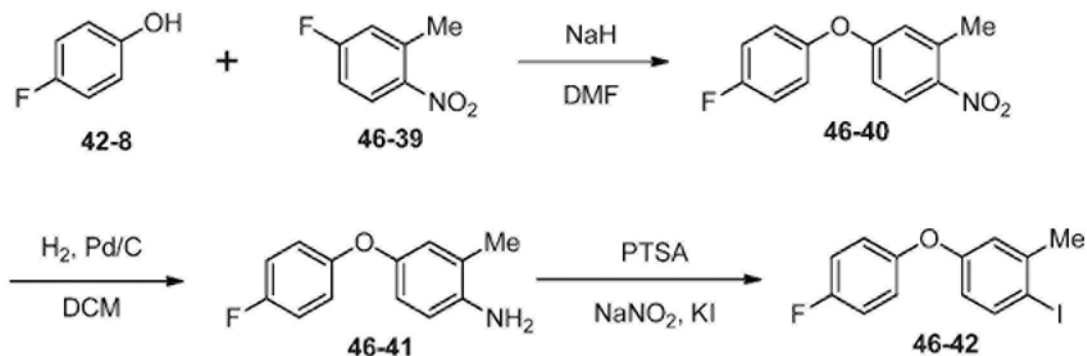
35 Se disolvió el Compuesto **46-36** (3,18 g, 12,86 mmol) en DCM (60 ml), se añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,80 g de polvo húmedo) y se hidrogenó la mezcla a 50 psi de hidrógeno durante 1,5 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró, dando el Compuesto **46-37** en forma de un aceite (2,79 g). Rendimiento del 100 %. LC/MS: *m/z* = 218 [M + H]<sup>+</sup>.

40 Se añadió una solución del Compuesto **46-37** (2,79 g, 12,84 mmol) en ACN (20 ml) a una solución de PTSA (7,33 g, 38,5 mmol) en ACN (49,2 ml) a TA. Se enfrió la mezcla de reacción a 6 °C y se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (1,77 g, 25,7 mmol) y KI (5,33 g, 32,1 mmol) en agua (7,8 ml) durante un periodo de 10 min. Se agitó

la mezcla marrón resultante a 10 °C durante 10 min y a TA durante 30 min. Se trató la mezcla con NaHCO<sub>3</sub> acuoso en exceso y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 2 M (24 ml), se extrajo con AcOEt, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, dando una suspensión ámbar que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, hexanos), dando el Compuesto **46-38** en forma de un aceite incoloro (2,40 g). Rendimiento del 57 %. LC/MS:  $m/z = 329$  [M + H]<sup>+</sup>.

#### Síntesis del Compuesto **46-42**

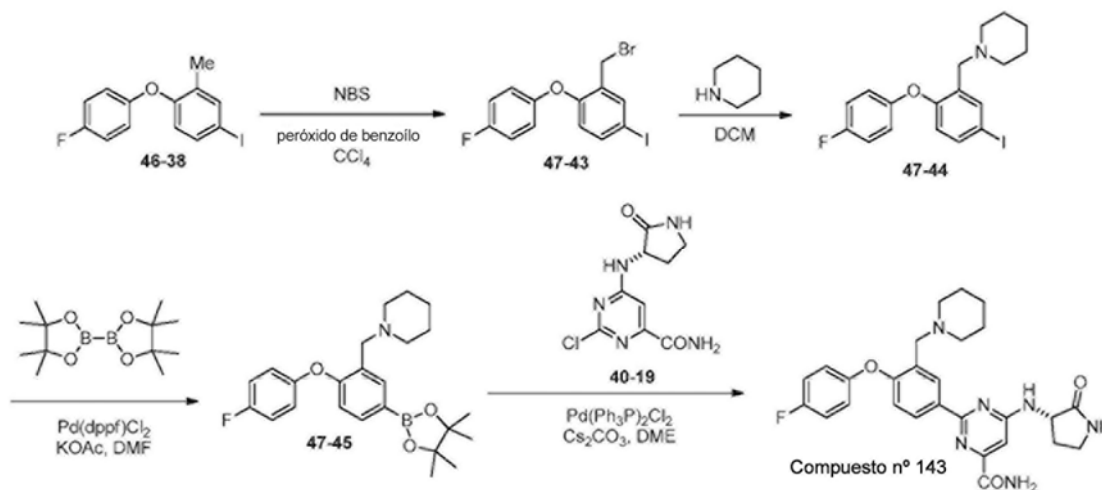
De manera similar, se preparó 4-(4-fluorofenoxi)-1-yodo-2-metilbenceno (Compuesto **46-42**) a partir de 1-fluoro-3-metil-4-nitrobenzono (Compuesto **46-39**).



Compuesto **46-42**, LC/MS:  $m/z = 329$  [M + H]<sup>+</sup>.

#### EJEMPLO 47

Síntesis de (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 143)



Se añadieron NBS (1,76 g, 9,87 mmol) y peróxido de benzoylo (0,20 g, 0,823 mmol) a una solución de Compuesto **46-38** (2,70 g, 8,23 mmol) en CCl<sub>4</sub> (43,0 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 6 h, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, hexanos), dando el Compuesto **47-43** (1,79 g). Rendimiento del 53 %. LC/MS:  $m/z = 407$  [M+H]<sup>+</sup>.

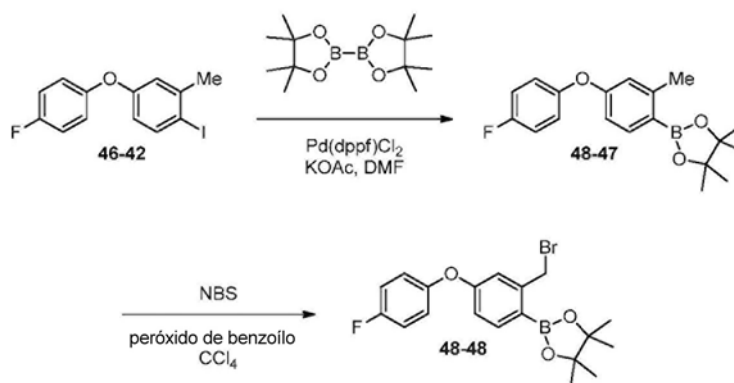
Se añadió piperidina (1,15 g, 13,51 mmol) a una solución de Compuesto **47-43** (1,10 g, 2,70 mmol) en DCM (5,5 ml) enfriado a 0 °C. Después de completar la adición, se calentó la mezcla a TA y se agitó durante 10 min. Se añadió agua y se separó la capa orgánica, se concentró y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, AcOEt al 0-30 %/hexanos), dando el Compuesto **47-44** en forma de un aceite incoloro (0,89 g). Rendimiento del 80 %. LC/MS:  $m/z = 412$  [M + H]<sup>+</sup>.

Se añadieron acetato de potasio (0,637 g, 6,49 mmol), pinacoldiborano (0,69 g, 2,71 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,088 g,

0,108 mmol) a una solución de Compuesto **47-44** (0,89 g, 2,16 mmol) en DMF (4,6 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 15 h, se vertió en agua fría y se extrajo con DCM. Se concentró la capa orgánica, dando el Compuesto **47-45** en forma de un aceite oscuro, que se usó directamente en la siguiente etapa (2,98 g). LC/MS:  $m/z = 412 [M + H]^+$ .

Se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,26 g, 3,89 mmol), Compuesto **40-19** (0,60 g, 2,33 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,068 g, 0,097 mmol) a una solución de Compuesto **47-45** (0,80 g, 1,94 mmol) en una mezcla de DME (3,0 ml), EtOH (1,5 ml) y agua (1,5 ml). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 6 h, se enfrió a TA y se extrajo con DCM. Después de evaporar el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt al 0-50 %/hexanos seguido de MeOH al 0-10 %/DCM), dando (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 143) (0,224 g). Rendimiento del 23 %.  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,37 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 3H), 7,09-7,04 (m, 2H), 6,89 (d,  $J = 8,59$  Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,55-3,45 (m,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 2,69-2,55 (m, 5H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 4H), 1,55-1,46 (m, 2H). LC/MS:  $m/z = 505 [M+H]^+$ .

## EJEMPLO 48

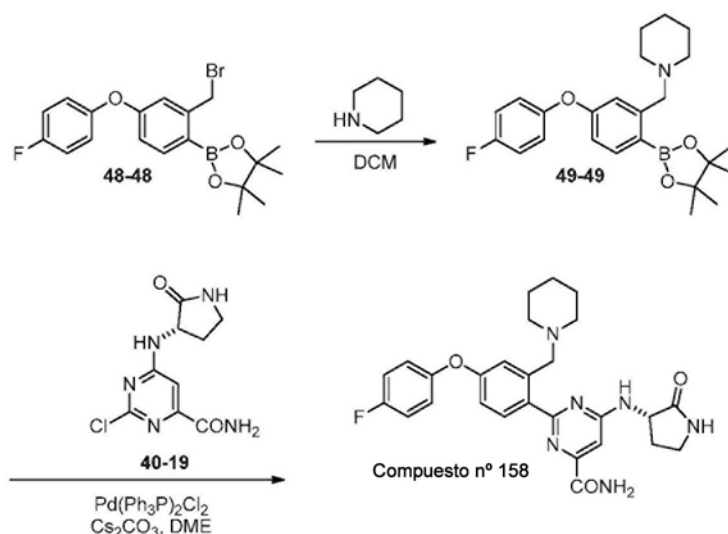
Síntesis del Compuesto **48-48**

Se añadieron acetato de potasio (0,90 g, 9,14 mmol), pinacoldiborano (1,32 g, 5,18 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,249 g, 0,305 mmol) a una solución de Compuesto **46-42** (1,00 g, 3,05 mmol) en DMF (7,0 ml). Se agitó la mezcla a 85 °C durante 17 h. Se enfrió la mezcla de reacción a TA, se diluyó con DCM y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , hexanos seguido de AcOEt al 10 %/hexanos), dando el Compuesto **48-47** en forma de un sólido cristalino (0,65 g). Rendimiento del 65 %. LC/MS:  $m/z = 329 [M+H]^+$ .

Se añadieron NBS (0,292 g, 1,634 mmol) y AIBN (0,021 g, 0,131 mmol) a una solución de Compuesto **48-47** (0,430 g, 1,31 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (4,6 ml). Se calentó la mezcla durante 16 h a reflujo. Se concentró la mezcla de reacción y se suspendió el residuo en hexanos. Se filtró la suspensión y se concentró el filtrado, produciendo el Compuesto **48-48** en forma de un jarabe (0,60 g). Rendimiento del 100 %. LC/MS:  $m/z = 407 [M+H]^+$ .

## EJEMPLO 49

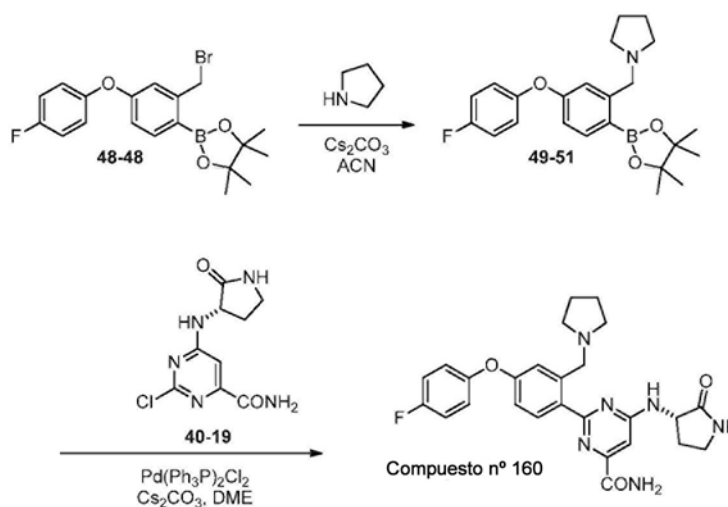
Síntesis de (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 158)



Se añadió piperidina (0,100 g, 1,172 mmol) a una solución de Compuesto **48-48** (0,477 g, 1,172 mmol) en ACN (4,8 ml) enfriada a 0°C, seguido de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,382 g, 1,172 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1,5 h.  
 5 Se retiró el disolvente a presión reducida, procurando el Compuesto **49-49**, que se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS:  $m/z=412$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Se añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,762 g, 2,34 mmol), Compuesto **40-19** (0,360 g, 1,40 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0,082 g, 0,117 mmol) a una solución de Compuesto **49-49** (0,481 g, 1,17 mmol) en una mezcla de DME (1,8 ml), EtOH (1,2 ml) y agua (12 ml). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 12 h y se enfrió a TA. Se retiraron DME y EtOH a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se extrajo con DCM. Se concentró la capa de DCM y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt al 20-90 %/hexanos seguido de MeOH al 0-20 %/DCM y finalmente ( $\text{NH}_3$  1 N en MeOH) al 15-20 %/DCM, dando (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 158) (0,062 g). Rendimiento del 11 %. RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (s a, 1H), 7,72 (d, J= 8,36 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 4H), 6,90 (dd, J= 2,42, 8,36 Hz, 1H), 5,96 (d, 2H), 5,69 (s, 1H), 4,61 (s a, 1H), 3,81-3,70 (c, 2H), 3,44 (dd, J= 3,52, 9,68 Hz, 2H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,30-2,20 (s a, 4H), 2,09-1,97 (quin, 1H), 1,40-1,31 (s a, 6H). LC/MS:  $m/z=505$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  
 10  
 15

De manera similar, se preparó (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 160) a partir del Compuesto **48-48** usando pirrolidina en lugar de piperidina.  
 20

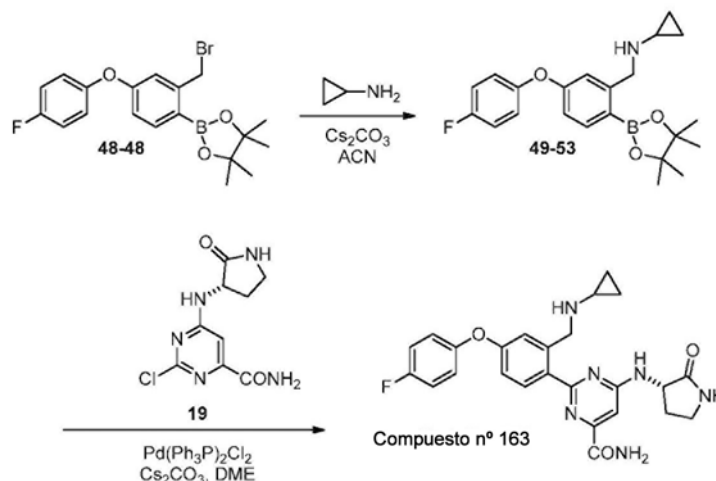


25 RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08-8,02 (s a, 1H), 7,80 (d, J= 8,58 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08-7,00 (m,



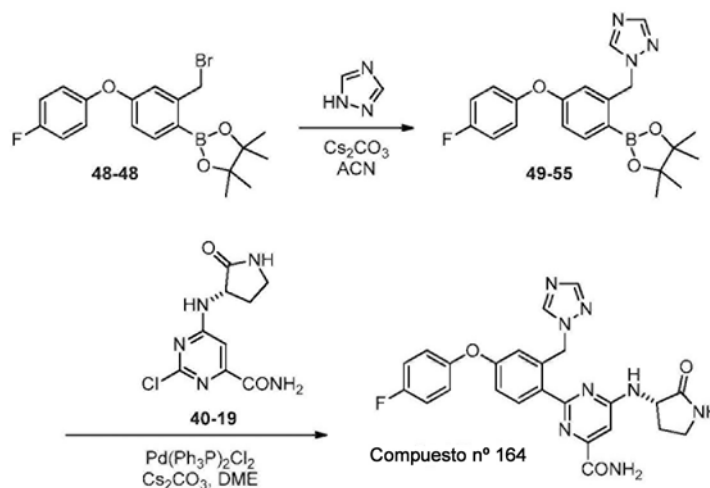
4H), 6,90 (dd,  $J = 2,64, 8,58$  Hz, 1H), 6,02-5,94 (m, 2H), 5,90 (s a, 1H), 4,69-4,57 (s a, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,45 (dd,  $J = 3,74, 9,90$  Hz, 2H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,49-2,40 (s a, 4H), 2,11-1,98 (quint, 1H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H). LC/MS:  $m/z = 491$   $[M + H]^+$ .

- 5 De manera similar, se preparó (S)-2-(2-((ciclopropilamino)metil)-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 163) a partir del Compuesto **48-48** usando ciclopropilamina en lugar de piperidina.



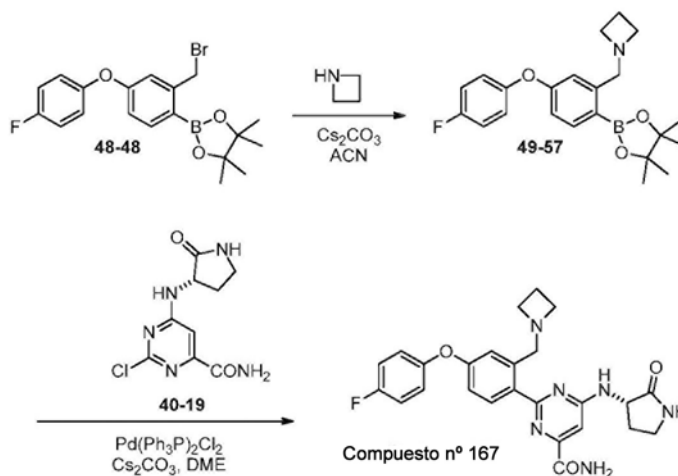
- 10 RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 8,58$  Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 4H), 6,92 (dd,  $J = 2,42, 8,58$  Hz, 1H), 6,06-5,95 (m, 2H), 5,72-5,66 (s a, 1H), 4,71-4,58 (s a, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 2H), 0,43-0,37 (m, 2H), 0,37-0,31 (m, 2H). LC/MS:  $m/z = 477$   $[M + H]^+$ .

- 15 De manera similar, se preparó (S)-2-(2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 164) a partir del Compuesto **48-48** usando 1,2,4-triazol en lugar de piperidina.



- 20 RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,10 (d,  $J = 8,62$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,84 (s a, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,35-6,28 (s a, 1H), 6,17-6,14 (s a, 1H), 5,83-5,72 (m, 3H), 4,67-4,52 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,80-2,71 (s a, 1H), 2,08-2,00 (quint, 1H). LC/MS:  $m/z = 489$   $[M + H]^+$ .

- 25 De manera similar, se preparó (S)-2-(2-(azetidina-1-ilmetil)-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 167) a partir del Compuesto **48-48** usando azetidina en lugar de piperidina.



- 5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,10-8,02 (s a, 1H), 7,90-7,85 (d, J= 8,58 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,09-6,99 (m, 3H), 6,91 (dd, J= 2,42, 8,58 Hz, 1H), 6,02-5,94 (s a, 2H), 5,75-5,65 (s a, 1H), 4,70-4,55 (s a, 1H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,49-3,42 (dd, J= 3,74, 9,68 Hz, 2H), 3,27-3,15 (s a, 4H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,14-2,00 (m, 3H). LC/MS: *m/z*= 477 [M + H]<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 50

- 10 Se prepararon los siguientes compuestos usando la metodología sintética descrita en los Esquemas Generales 1-10 y los EJEMPLOS 1-49:

- 15 (S)-2-(4-((5-Ciclopropilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 142). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,54 (d, J= 10 Hz, 2H), 8,03 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J= 2,2, 8,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J= 10 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,95 (d, J= 8,5 Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,05 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). LC/MS: *m/z*= 431,1 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(5-(trifluorometil)picolinoil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 162). RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,94 (s, 1H), 8,52 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,30 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,26-2,14 (1H). LC/MS: *m/z*= 470,0 [M+H]<sup>+</sup>.

- 25 6-(((S)-2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 140). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,39 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,50-4,80 (m, 3H), 3,30-3,42 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 1H), 1,90-2,40 (m, 11H). LC/MS, *m/z*= 492,1 [M + H]<sup>+</sup>.

- 30 6-(((S)-2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 154). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,60 (s, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,62 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,30-4,70 (m, 3H), 3,45-3,50 (m, 2H), 2,20-2,50 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). LC/MS, *m/z*= 568,2 [M + H]<sup>+</sup>.

- 35 6-(((S)-1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 155). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,60 (s, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (s, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 2,30 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,49 (d, J= 7,0 Hz, 3H). LC/MS, *m/z*= 556,2 [M + H]<sup>+</sup>.

- 40 Ácido (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico (compuesto n.º 156). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ 8,75 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,30-4,70 (m, 3H), 3,45-3,50 (m, 2H), 2,20-2,50 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). LC/MS, *m/z*= 568,2 [M + H]<sup>+</sup>.

- 2-(3-(4-Fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 159). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 6,85-7,05 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 4,70-4,85 (m, 3H), 4,58 (m, 1H),

- 3,30-3,50 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H). LC/MS,  $m/z=441,1$   $[M + H]^+$ .
- 5 6-(((S)-1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 161). RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD);  $\delta$  6,85-7,05 (m, 4H), 6,60 (s, 1H), 4,80 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 1,95-2,15 (m, 5H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (d, J= 7,0, 3H). LC/MS,  $m/z=429,1$   $[M + H]^+$ .
- (S)-2-(4-((5-Ciclopropilpirazin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 165). LC/MS,  $m/z=432,1$   $[M + H]^+$ .
- 10 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 145). LC/MS,  $m/z=503,1$   $[M + H]^+$ .
- (S)-2-(4-((6-Fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 134). LC/MS,  $m/z=409,1$   $[M + H]^+$ .
- 15 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 137). LC/MS,  $m/z=556,1$   $[M + H]^+$ .
- (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 148). LC/MS,  $m/z=490,1$   $[M+H]^+$ .
- 20 Ácido (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico (compuesto n.º 157). LC/MS,  $m/z=460,1$   $[M + H]^+$ .
- 25 (S)-2-(2-Carbamoilpirrolidin-1-il)-6-(4-(4-(trifluorometiloxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 126). LC/MS,  $m/z=488,1$   $[M + H]^+$ .
- (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cianofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 128). LC/MS,  $m/z=471,1$   $[M + H]^+$ .
- 30 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 152). LC/MS,  $m/z=460,1$   $[M + H]^+$ .
- (S)-6-((1-Amino-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 121277). LC/MS,  $m/z=505,1$   $[M + H]^+$ .
- 35 (S)-6-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 121). LC/MS,  $m/z=463,1$   $[M+H]^+$ .
- 40 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 153). LC/MS,  $m/z=490,1$   $[M + H]^+$ .
- (S)-6-((1-Alil-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 122). LC/MS,  $m/z=449,1$   $[M + H]^+$ .
- 45 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (Compuesto n.º 109). LC/MS,  $m/z=418,1$   $[M+H]^+$ .
- 50 6-(2-(2-Oxopirrolidin-1-il)etoxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 119). LC/MS,  $m/z=487,1$   $[M + H]^+$ .
- (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 116). LC/MS,  $m/z=474,1$   $[M + H]^+$ .
- 55 (S)-2-(4-(5-Cloro-2-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 117). LC/MS,  $m/z=442,0$   $[M + H]^+$ .
- (R)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 110). LC/MS,  $m/z=434,1$   $[M + H]^+$ .
- 60 2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 131). LC/MS,  $m/z=422,1$   $[M + H]^+$ .

- (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 171). LC/MS,  $m/z= 434,1 [M + H]^+$ .
- 5 6-(2-(2-Oxoimidazolidin-1-il)etoxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 127). LC/MS,  $m/z= 488,1 [M + H]^+$ .
- (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 129). LC/MS,  $m/z= 419,1 [M+H]^+$ .
- 10 (S)-6-(2-Carbamoilazetidín-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 132). LC/MS,  $m/z= 408,1 [M + H]^+$ .
- (S)-6-(2-Carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 125). LC/MS,  $m/z= 488,1 [M + H]^+$ .
- 15 6-(2-Carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 108). LC/MS,  $m/z= 471,1 [M + H]^+$ .
- (S)-2-(4-(4-Cianofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 113). LC/MS,  $m/z= 415,2 [M + H]^+$ .
- (S)-2-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 115). LC/MS,  $m/z= 434,1 [M + H]^+$ .
- 25 (R)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 149). LC/MS,  $m/z= 459,1 [M+H]^+$ .
- (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 114). LC/MS,  $m/z= 458,1 [M + H]^+$ .
- 30 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 151). LC/MS,  $m/z= 490,1 [M+H]^+$ .
- (S)-2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 118). LC/MS,  $m/z= 409,1 [M + H]^+$ .
- 35 6-(2-Carbamoil-4-isopropilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 112). LC/MS,  $m/z= 479,1 [M + H]^+$ .
- 40 (S)-2-(4-((5-Cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 133). LC/MS,  $m/z= 425,1 [M + H]^+$ .
- (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 146). LC/MS,  $m/z= 448,1 [M+H]^+$ .
- 45 (S)-6-((1-Oxo-1-((2-pirrolidin-1-il)etil)amino)propan-2-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 147). LC/MS,  $m/z= 545,1 [M + H]^+$ .
- (S)-6-(((S)-1-((S)-2,3-Dihidroxi)propil)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 123). LC/MS,  $m/z= 483,1 [M + H]^+$ .
- 50 6-(((2S)-1-Amino-3,4-dihidroxi-1-oxobutan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 124). LC/MS,  $m/z= 493,1 [M+H]^+$ .
- (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 141). LC/MS,  $m/z= 460,1 [M+H]^+$ .
- 55 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 144). LC/MS,  $m/z = 489,1 [M+H]^+$ .
- 60 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-((4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-4-carboxamida

- (compuesto n.º 172). LC/MS,  $m/z= 474,1 [M+H]^+$ .
- 5 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 173). LC/MS,  $m/z= 486,1 [M + H]^+$ .
- (S)-2-(4-(4-Ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 174). LC/MS,  $m/z= 498,3 [M + H]^+$ .
- 10 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(ciclopentiloxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 175). LC/MS,  $m/z= 370,2 [M + H]^+$ .
- (S)-2-(4-(Ciclopentiloxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 176). LC/MS,  $m/z= 382,2 [M + H]^+$ .
- 15 (S)-2-(4-((5-Metilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 177). LC/MS,  $m/z= 405,1 [M + H]^+$ .
- 6-((2,4-Dimetoxibencil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 178): LC/MS:  $m/z= 475,1 [M+H]^+$ .
- 20 6-(((1H-Imidazol-2-il)metil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 179): LC/MS:  $m/z= 405,1 [M+H]^+$ .
- 25 2-(4-(4-Fluorofenoxi)fenil)-6-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 180): LC/MS:  $m/z= 419,1 [M+H]^+$ .
- 2-((1R,5S)-8-(4-Fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 181): LC/MS:  $m/z= 437,3 [M+H]^+$ .
- 30 2-((1R,3R,5S)-3-(2-Cloro-4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 182): LC/MS:  $m/z= 475,0 [M+H]^+$ .
- 35 6-(((S)-2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-((1R,3R,5S)-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 183): LC/MS:  $m/z= 492,1 [M+H]^+$ .
- Ácido (S)-2-((6-carbamoil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)propanoico (compuesto n.º 184): LC/MS:  $m/z= 531,2 [M+H]^+$ .
- 40 6-(((S)-2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piperidin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 185): LC/MS:  $m/z= 463,2 [M+H]^+$ .
- (S)-2-(4-(4-Fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 186): LC/MS:  $m/z= 491,2 [M+H]^+$ .
- 45 (S)-2-(4-(4-Fluorofenoxi)-2-(morfolinometil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 187): LC/MS:  $m/z= 507,1 [M+H]^+$ .
- 2-(4-(4-Fluorofenoxi)-2-((2-metilaziridin-1-il)metil)-fenil)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 188): LC/MS:  $m/z= 477,1 [M+H]^+$ .
- 50 2-(4-(Hidroxi-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-fenil)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 189): LC/MS:  $m/z= 473,1 [M+H]^+$ .
- 55 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 190). LC/MS:  $m/z= 457,2 [M+H]^+$ .
- 6-(((S)-2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-((1R,3S,5S)-3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 191): LC/MS:  $m/z= 574,2 [M+H]^+$ .
- 60 (S)-2-(4-(2-(Morfolinometil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 192): LC/MS:  $m/z= 557,3 [M+H]^+$ .

- (S)-2-(4-(2-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 193): LC/MS:  $m/z= 570,3 [M+H]^+$ .
- 5 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(2-(piperidin-1-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 194): LC/MS:  $m/z= 555,2 [M+H]^+$ .
- (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-ciclopropilpirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 195): LC/MS:  $m/z= 420,1 [M+H]^+$ .
- 10 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-metilpirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 196): LC/MS:  $m/z= 394,2 [M+H]^+$ .
- (S)-2-(4-((5-Metoxipirazin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 197): LC/MS:  $m/z= 422,1 [M+H]^+$ .
- 15 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 198): LC/MS:  $m/z= 410,1 [M+H]^+$ .
- (S)-2-(4-((5-Metilpirazin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 199): LC/MS:  $m/z= 406,2 [M+H]^+$ .
- 20 (S)-2-(2-(Morfolinometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)-fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 200): LC/MS:  $m/z= 557,3 [M+H]^+$ .
- 25 (S)-2-(2-((Dimetilamino)metil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 201): LC/MS:  $m/z= 515,2 [M+H]^+$ .
- (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(2-(piperidin-1-il)metil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 202): LC/MS:  $m/z= 555,2 [M+H]^+$ .
- 30 (S)-2-(2-((4-Metilpiperazin-1-il)metil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 203): LC/MS:  $m/z= 570,3 [M+H]^+$ .
- 35 2-((1R,3S,5S)-3-(2-Ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 204): LC/MS:  $m/z= 516,2 [M+H]^+$ .
- (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 205): LC/MS:  $m/z= 539,1 [M+H]^+$ .
- 40 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 206): LC/MS:  $m/z= 539,2 [M+H]^+$ .
- (S)-2-(4-(2-(1-Metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 207): LC/MS:  $m/z= 553,2 [M+H]^+$ .
- 45 (S)-2-(4-(2-((Dietilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 208): LC/MS:  $m/z= 543,2 [M+H]^+$ .
- (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)-fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 209): LC/MS:  $m/z= 541,2 [M+H]^+$ .
- 50 (S)-2-(4-(3-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 210): LC/MS:  $m/z= 556,2 [M+H]^+$ .
- 55 (S)-2-(4-(2-(4-Metilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 211): LC/MS:  $m/z= 556,2 [M+H]^+$ .
- (S)-2-(3-Amino-4-((4-fluorofenil)amino)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 212): LC/MS:  $m/z= 422,2 [M+H]^+$ .
- 60 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 213): RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): 8,50 (s, 1H); 7,95 (m, 2H); 7,35 (s, 1H); 6,80-7,00 (m, 1H); 5,80 (m, 1H); 5,10-

- 5,55 (m, 1H); 3,55 (m, 2H); 2,90-3,10 (m, 1H), 2,80 (m, 1H); 2,10-2,40 (m, 6H); 1,70-2,10 (m, 2H); 1,65 (m, 1H).  
LC/MS:  $m/z$ = 488,1 [M+Na]<sup>+</sup>.
- 5 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 214): LC/MS:  $m/z$ = 465,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- (R)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(2-((dietilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 215): LC/MS:  $m/z$ = 531,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10 (S)-2-(4-(2-((Dietilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 216): LC/MS:  $m/z$ = 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- (S)-2-(4-((5-Acetilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 217):  
15 LC/MS:  $m/z$ = 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- (S)-2-(4-(1-Metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 218): LC/MS:  $m/z$ = 495,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- (S)-2-(2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida  
20 (compuesto n.º 219): LC/MS:  $m/z$ = 538,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- (S)-2-(4-((5-(Difluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 220): LC/MS:  $m/z$ = 441,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 (S)-2-(4-(7-Cloro-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 221): LC/MS:  $m/z$ = 493,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(7-cloro-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)fenil)pirimidin-  
30 4-carboxamida (compuesto n.º 222): LC/MS:  $m/z$ = 481,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(7-fluoro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)fenil)pirimidin-4-  
carboxamida (compuesto n.º 223): LC/MS:  $m/z$ = 437,3 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 6-(((S)-2-Oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-((1R,3S,5S)-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 224): LC/MS:  $m/z$ = 493,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- 6-(((S)-1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-((S)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 225): LC/MS:  $m/z$ = 439,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- 40 6-(((S)-1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-((R)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 226): LC/MS:  $m/z$ = 439,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 227): LC/MS:  $m/z$ = 460,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 (S)-6-((1-Amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 228): LC/MS:  $m/z$ = 445,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 229): LC/MS:  $m/z$ = 458,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 50 (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(2-(pirrolidin-2-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 230): LC/MS:  $m/z$ = 542,3 [M+H]<sup>+</sup>.
- (S)-6-((2-Oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(2-(piperidin-1-ilmetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 231): LC/MS:  $m/z$ = 556,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- (S)-2-(2-(Morfolinometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 232): LC/MS:  $m/z$ = 558,2 [M+H]<sup>+</sup>.
- 60 (S)-2-(4-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 233): LC/MS:  $m/z$ = 408,1 [M+H]<sup>+</sup>.

(S)-2-(4-((5-Ciclopropilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida (compuesto n.º 234):  
LC/MS:  $m/z= 432,1 [M+H]^+$ .

5

## EJEMPLO 51

Se han analizado Compuestos de la Divulgación representativos en ensayos FLIPR®, FLIPR<sup>TETRA</sup>® y/o de electrofisiología (EP) a fin de evaluar la actividad de bloqueo del canal de sodio, que se describió en detalle anteriormente. Se presentan los valores representativos obtenidos por el tinte CoroNa™ Green AM Na<sup>+</sup> para el ensayo de fluorescencia primaria y/o ensayos de EP en la TABLA 6, y se presentan los valores representativos de tinte de potencial de membrana para ensayos de fluorescencia alternativos y/o ensayos de EP en la TABLA 7.

10

TABLA 6

Evaluación de compuestos como bloqueantes del canal de sodio (Na<sub>v</sub>)

Ejemplo de compuesto n.º	Actividad de Na <sub>v</sub> 1.7 (µM)		
	CI <sub>50</sub> de ensayo FLIPR	K <sub>i</sub> de ensayo de EP	K <sub>r</sub> de ensayo de EP
104	>20		
105	>20		
106	10-20		
107	1,95		
108	0,29		
109	0,11		
110	0,20		
111	7,88		
112	0,38		
113	0,29		
114	0,33		
115	0,30		
116	0,18		
117	0,20	0,027	0,83
118	0,35		
119	0,12		
120	0,76		
121	1,01		
122	0,80		
123	0,67		
124	0,70		
125	0,28		
126	>20		
127	0,26		
128	>20		
129	0,26		
130	1,77		
131	0,22		
132	0,28		
133	0,39	0,57	7,17
134	2,42	0,82	22,06
135	1,62		
136	>20		
137	4,17		
138	>20		
139	>20		
140	0,38	2,55	46,19
141	0,74		
142	0,064	0,30	26,83
143	1,30		
144	1,18		
145	1,38		
146	0,52	1,25	18,32



ES 2 680 246 T3

Ejemplo de compuesto n.º	Actividad de Na <sub>v</sub> 1.7 (µM)		
	Cl <sub>50</sub> de ensayo FLIPR	K <sub>i</sub> de ensayo de EP	K <sub>r</sub> de ensayo de EP
147	0,54		
148	>20		
149	0,32		
150	0,95		
151	0,35		
152	>20		
153	1,13		
154	0,13		
155	4,10		
156	1,77		
157	>20		
158	0,89		
159	1,29		
160	6,67		
161	3,24		
162	1,90		
163	1,43		
164	1,45		
165	1,19		
166	3,90		
167	>20		
168	1,73		
169	0,74		
170	1,17		
171	0,25		
172	2,07		
178	1,74		
179	>20		
180	0,14		
181	>20		
182	0,35		
183	1,27	0,49	
184	9,72		
185	8,69		
186	>20		
187	5,67		
188	4,64		
189	>20		
190	1,61	0,29	
191	1,97		
192	1,34		
193	>20		
194	2,18		
195	>20		
196	>20		
197	5,07		
198	>20		
199	4,67		
200	0,28		
201	>20		
202	0,72		
203	0,76		
204	>20		
205	>20		
206	5,28		
207	4,70		

Ejemplo de compuesto n.º	Actividad de Na <sub>v</sub> 1.7 (µM)		
	CI <sub>50</sub> de ensayo FLIPR	K <sub>i</sub> de ensayo de EP	K <sub>r</sub> de ensayo de EP
208	0,75		
209	>20		
210	1,94		
211	4,16		
212	4,73		
213	0,69		
214	0,93		

TABLA 7

Evaluación de compuestos como bloqueantes del canal de sodio (Na<sub>v</sub>)

Ejemplo de compuesto n.º	Actividad de Na <sub>v</sub> 1.7 (µM)		
	CI <sub>50</sub> de ensayo FLIPR	K <sub>i</sub> de ensayo de EP	K <sub>r</sub> de ensayo de EP
215	7,35	1,39	
216	1,21		
217	>20		
218	4,03		
219	0,94		
220	2,76		
221	>20		
222	>20		
223	3,78		
224	1,01	0,81	
225	10~20		
226	3,23		
227	0,55	0,15	
228	1,10	1,10	
229	0,58	0,62	
230	1,72	0,74	
231	>20		
232	10~20		
233	10~20		
234	1,20	0,67	

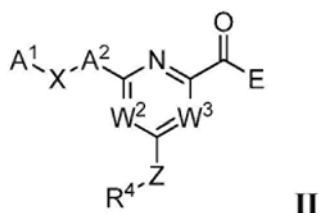
5 Habiéndose descrito ahora totalmente esta divulgación, se entenderá por los especialistas en la materia que la misma puede practicarse dentro un intervalo amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros.

Resultarán evidentes otras realizaciones de la divulgación para los especialistas en la materia a partir de la consideración del documento descriptivo y la práctica de la invención divulgada en el presente documento.

10

Algunas realizaciones de la divulgación se refieren a los siguientes puntos.

1. Un compuesto que tiene la Fórmula II:



15

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

20 W<sup>2</sup> es N y W<sup>3</sup> es CH; o  
W<sup>2</sup> es CH y W<sup>3</sup> es N;

A<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y aralquilo;

5 X se selecciona de entre el grupo consistente en -O-, -N(H)- y -(C=O)-; o X está ausente;

A<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; o A<sup>2</sup> está ausente;

10 con las condiciones de que:

a) cuando X está ausente, A<sup>2</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; y

b) cuando A<sup>2</sup> está ausente, X se selecciona de entre el grupo consistente en -O-, -N(H)- y -(C=O)-;

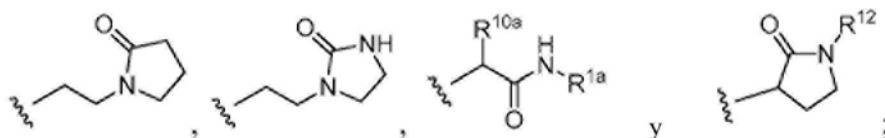
15 E se selecciona de entre el grupo consistente en -N(H)R<sup>1</sup> y -OH;

R<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y (heterociclo)alquilo;

Z se selecciona de entre el grupo consistente en -NR<sup>5</sup>- y -O-;

20

R<sup>4</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en:



25 R<sup>1a</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y (heterociclo)alquilo;

R<sup>10a</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo e hidroxialquilo;

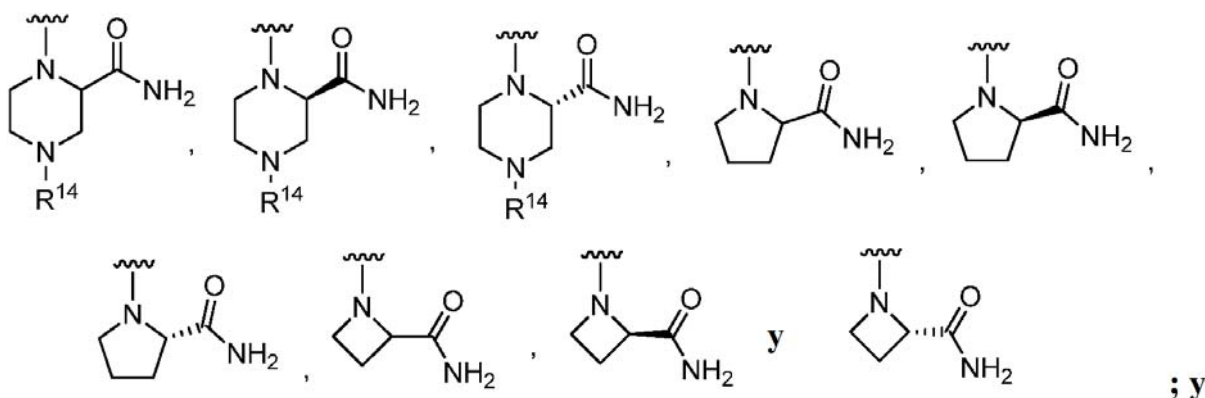
R<sup>12</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenilo e hidroxialquilo;

30

R<sup>5</sup> es hidrógeno; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de entre el grupo consistente en:

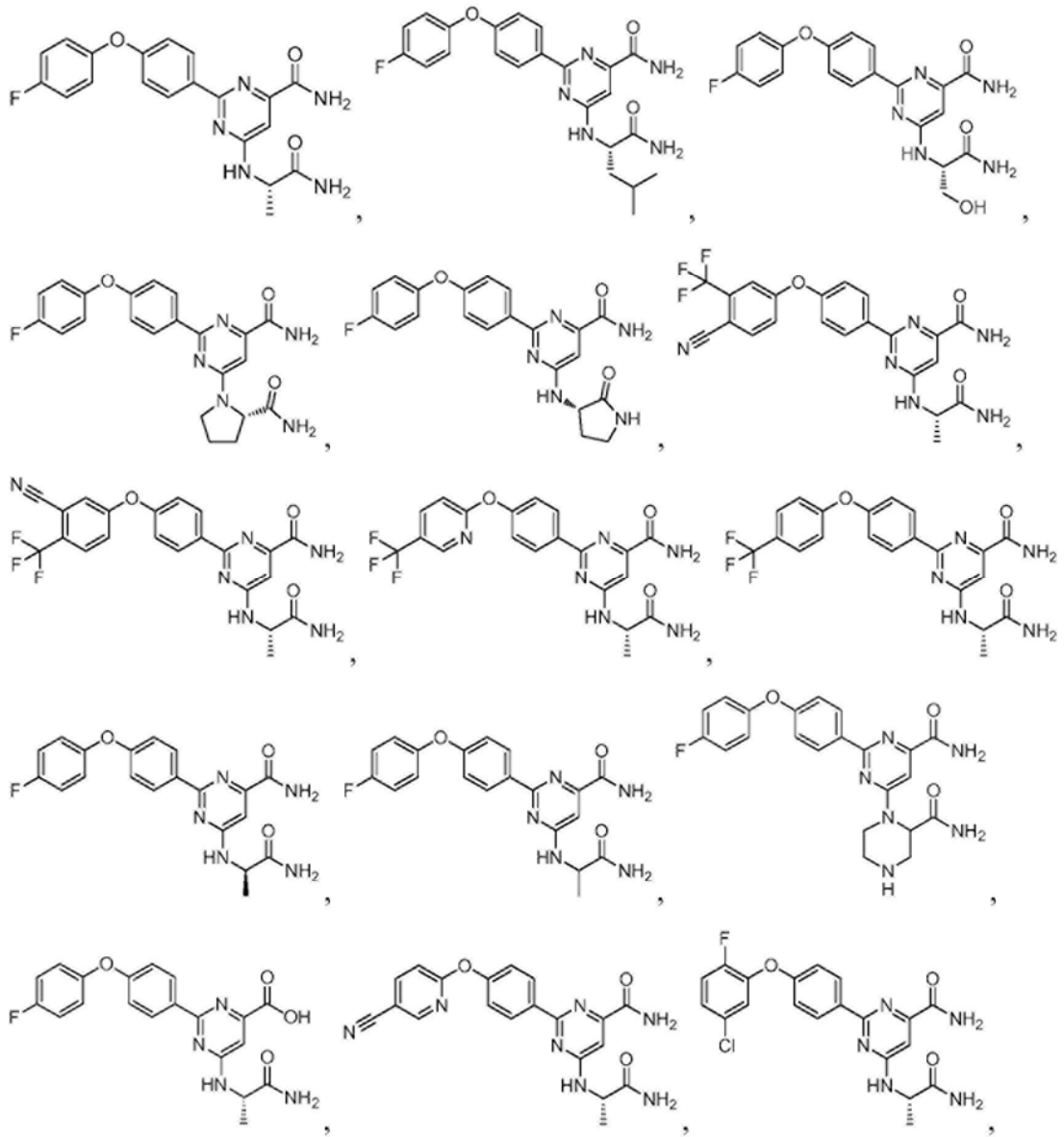
35



R<sup>14</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

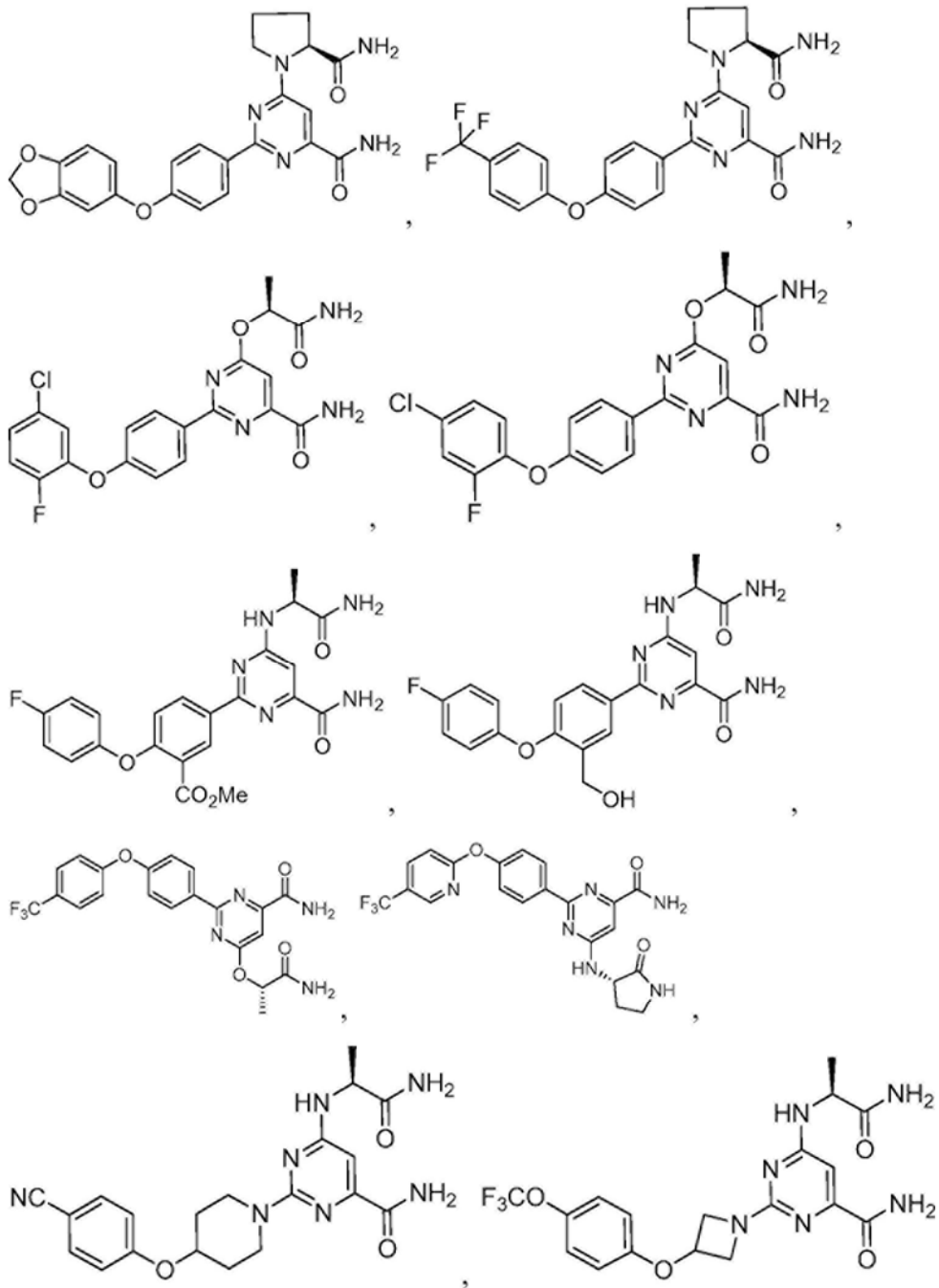
40

2. El compuesto del punto 1, donde el compuesto no es ninguno de









3. El compuesto del punto 1 o 2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $W^2$  es N y  $W^3$  es CH.

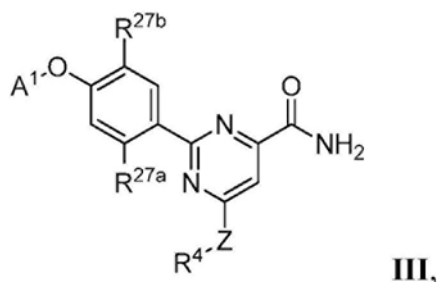
5

4. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 3, donde E es  $-NH_2$ .

5. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 4, donde X es  $-O-$  o está ausente.

10

6. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 5 que tiene la Fórmula III:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, donde

5  $R^{27a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, alcoxialquilo, carboxamido, (heterociclo)alquilo, (cicloalquilamino)alquilo y (heteroaril)alquilo; y

$R^{27b}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, (heterociclo)alquilo y halógeno.

10 7. El compuesto del punto 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{27a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en (heterociclo)alquilo, (cicloalquilamino)alquilo y (heteroaril)alquilo y  $R^{27b}$  es hidrógeno.

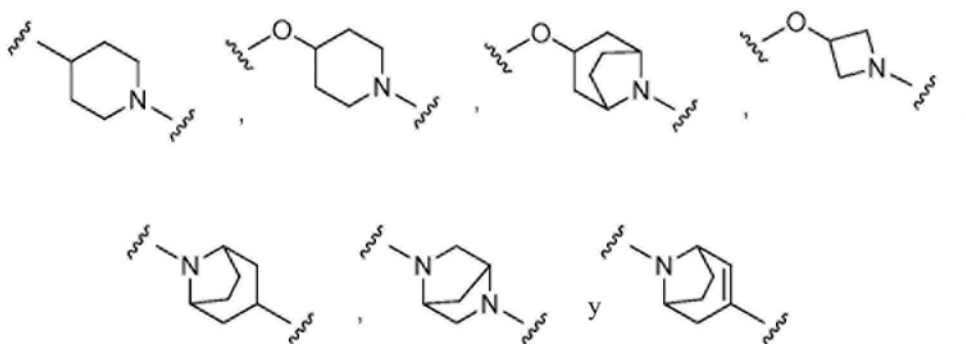
15 8. El compuesto del punto 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{27a}$  es hidrógeno y  $R^{27b}$  es (heterociclo)alquilo.

9. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $A^2$  es heterociclo opcionalmente sustituido y X es -O-.

20 10. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $A^2$  es heterociclo opcionalmente sustituido y X está ausente.

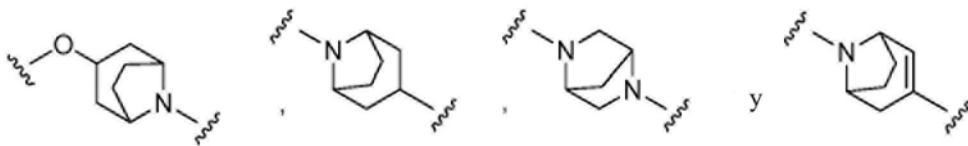
11. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 5, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

25 E es  $NH_2$ ; y  
-X- $A^2$ - se selecciona de entre el grupo consistente en:



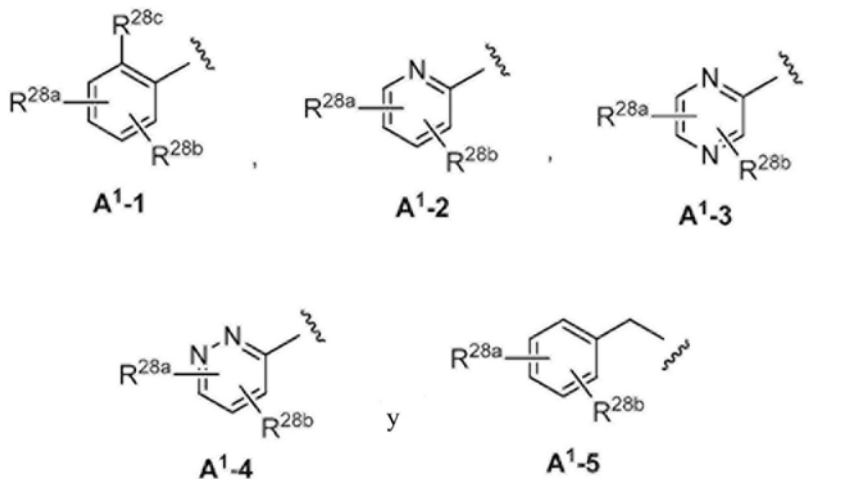
30 12. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 5 u 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde -X- $A^2$ - se selecciona de entre el grupo consistente en:





13. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en:

5



donde:

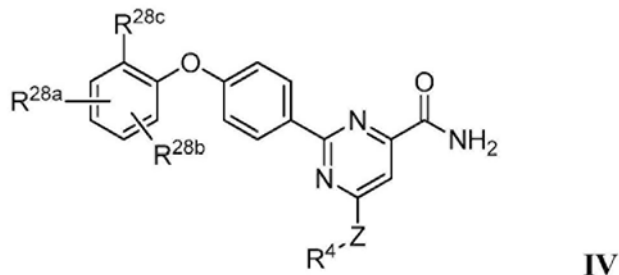
10  $R^{28a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo  $C_{1-4}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , (halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ )alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ ;

15  $R^{28b}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo  $C_{1-4}$ , halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ , (halogenoalcoxi  $C_{1-4}$ )alquilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  y cicloalquilo  $C_{1-6}$ ; o

$R^{28a}$  y  $R^{28b}$  tomados junto con los dos átomos de carbono adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros; y

20  $R^{28c}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, heteroarilo y (heterociclo)alquilo.

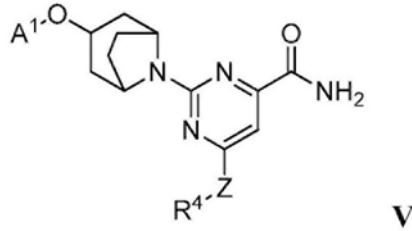
14. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 6 o 13 que tiene la Fórmula IV:



25 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto del punto 14 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{28c}$  es (heterociclo)alquilo.

16. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 5, 9 o 13 que tiene la Fórmula **V**:



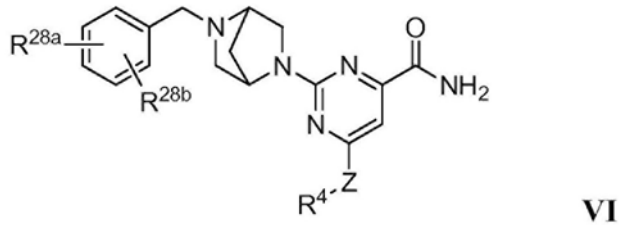
5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto del punto 16, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en A<sup>1</sup>-1, A<sup>1</sup>-2, A<sup>1</sup>-3 y A<sup>1</sup>-4.

10

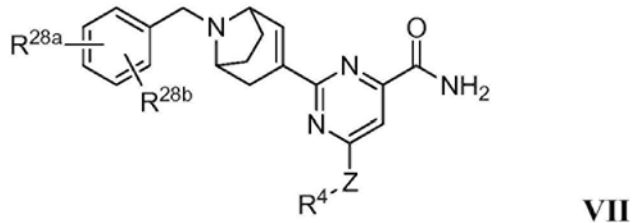
18. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 5, 10 o 13 que tiene la Fórmula **VI**:



15

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

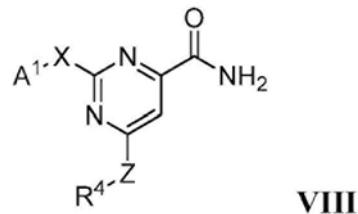
19. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 5, 10 o 13, que tiene la Fórmula **VII**:



20

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

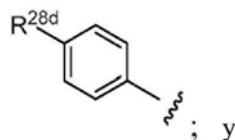
20. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1 a 4 o 13, que tiene la Fórmula **VIII**



25

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X se selecciona de entre el grupo consistente en -O- y -N(H)-.

21. El compuesto del punto 20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $A^1$  es:



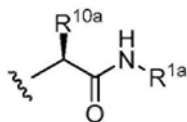
5  $R^{28d}$  se selecciona de entre el grupo consistente en ariloxi y heteroariloxi.

22. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-21, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Z es -N(H)-.

10 23. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-21, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Z es -O-.

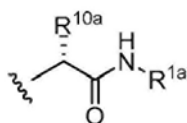
24. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-23, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^4$  es:

15



25. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-23, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo donde  $R^4$  es:

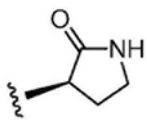
20



26. El compuesto de los puntos 24 o 25, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{1a}$  es hidrógeno y  $R^{10a}$  es alquilo  $C_{1-4}$ .

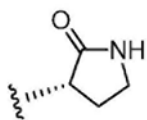
25

27. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-23, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^4$  es:



30

28. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-23, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^4$  es:



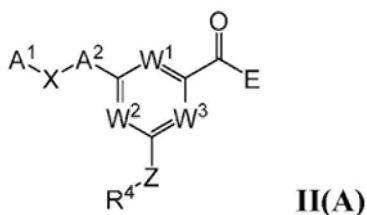
35

29. El compuesto del punto 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo consistente en

- (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benciloxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-  
 5 carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-bencipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (R)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 10 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-carbamoil-4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(2-carbamoil-4-isopropilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(4-cianofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 15 (S)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 20 (S)-6-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-alil-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-1-((S)-2,3-dihidroxiopropil)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((2S)-1-amino-3,4-dihidroxi-1-oxobutan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 25 (S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-6-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cianofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(metoximetil)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 30 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-(2-carbamoilazetidid-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(6-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 35 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(5-(4-(trifluorometoxi)bencil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 40 2-((1R,5S)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 2-(5-(4-fluorobencil)-2,5-diazabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 45 (S)-2-(4-((5-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 50 (S)-6-((1-oxo-1-((2-pirrolidin-1-il)etil)amino)propan-2-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (R)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidid-1-il)pirimidin-4-carboxamida;  
 55 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 60 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-  
 il)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-

- carboxamida;  
 ácido (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico;  
 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 2-(3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 5 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(5-(trifluorometil)picolinoil)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-(ciclopropilamino)metil)-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 10 (S)-2-(4-((5-ciclopropilpirazin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenoxi)pirimidin-4-carboxamida  
 (S)-2-(2-(azetidín-1-ilmetil)-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(2-(azetidín-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida y  
 15 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(terc-butyl)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-((4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 20 (S)-2-(4-(4-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(ciclopentiloxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida  
 y  
 (S)-2-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida.
- 25 30. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
31. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio en un mamífero que padece dicho trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una  
 30 cantidad efectiva de un compuesto como se particulariza en uno cualquiera de los puntos 1-29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
32. El procedimiento del punto 31, donde se trata un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio resistentes a TTX.
- 35 33. El procedimiento del punto 31, donde se trata un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio sensibles a TTX.
34. El procedimiento del punto 31, donde se trata un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio Nav1.7.
- 40 35. Un procedimiento para tratar apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, retardo mental, autismo, un trastorno  
 45 neurodegenerativo, depresión maníaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardiaca, o para proporcionar anestesia local a un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1-29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que necesite dicho tratamiento.
- 50 36. El procedimiento del punto 35, donde dicho procedimiento es para tratar el dolor.
37. El procedimiento del punto 35 o 36, donde dicho procedimiento es para el tratamiento preventivo o paliativo del dolor.
- 55 38. El procedimiento de uno cualquiera de los puntos 35 a 37, donde dicho dolor se selecciona de entre el grupo consistente en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo y dolor quirúrgico.
39. Un procedimiento de modulación de canales de sodio en un mamífero, que comprende administrar al mamífero al menos un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1-29, o una sal o solvato  
 60 farmacéuticamente aceptable del mismo.
40. El procedimiento del punto 39, donde se modula el canal de sodio Nav1.7.

- 5 41. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1-29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un trastorno sensible al bloqueo de canales iónicos de sodio.
42. Un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1-29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales iónicos de sodio.
- 10 43. Un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1-29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, retardo mental, un trastorno neurodegenerativo, depresión maníaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca, o para proporcionar anestesia local.
- 15 44. El compuesto para uso como se define en el punto 43, para tratar el dolor.
45. El compuesto para uso como se define en los puntos 43 o 44 para el tratamiento paliativo o preventivo del dolor.
- 20 46. El compuesto para uso como se define en uno cualquiera de los puntos 43 a 45, donde dicho dolor se selecciona de entre el grupo consistente en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo y dolor quirúrgico.
- 25 47. Uso de un compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-29 para la fabricación de un medicamento para tratar apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, retardo mental, un trastorno neurodegenerativo, depresión maníaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca, o para proporcionar anestesia local.
- 30 48. El uso del punto 47 para tratar el dolor.
- 35 49. El uso de uno cualquiera de los puntos 47 o 48 para el tratamiento preventivo o paliativo del dolor.
50. El uso de uno cualquiera de los puntos 47 a 49, donde dicho dolor se selecciona de entre el grupo consistente en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo y dolor quirúrgico.
- 40 51. El compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1-29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto está radiomarcado con  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ .
- 45 52. Un procedimiento de cribado en un compuesto candidato de la capacidad de unirse a un sitio de unión de una proteína usando un compuesto radiomarcado del punto 51 que comprende: a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en una proteína soluble o asociada a membrana o fragmento de la misma formando una mezcla; b) titular la mezcla con un compuesto candidato y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho sitio de unión.
- 50 53. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica, que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de uno cualquiera de los puntos 1-29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- Otras realizaciones de la divulgación se refieren a los siguientes puntos:
- 55 100. Un compuesto que tiene la Fórmula II(A):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 5  $W^1$  y  $W^2$  son N y  $W^3$  es CH; o  
 $W^1$  y  $W^3$  son N y  $W^2$  es CH; o  
 $W^2$  y  $W^3$  son N y  $W^1$  es CH;

- 10  $A^1$  se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, aralquilo y (heteroaril)alquilo opcionalmente sustituido;

X se selecciona de entre el grupo consistente en -O-, -N(H)-, -CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)- y -(C=O)-; o X está ausente;

- 15  $A^2$  se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; o  $A^2$  está ausente;

con las condiciones de que:

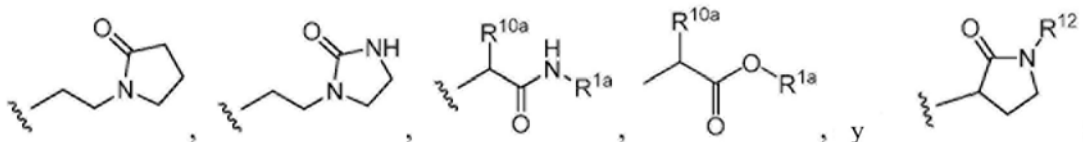
- 20 a) cuando X está ausente,  $A^2$  se selecciona de entre el grupo consistente en arilo opcionalmente sustituido y heterociclo opcionalmente sustituido; y  
 b) cuando  $A^2$  está ausente, X se selecciona de entre el grupo consistente en -O-, -N(H)- y -(C=O)-;

E se selecciona de entre el grupo consistente en -N(H)R<sup>1</sup> y -OH;

- 25 R<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y (heterociclo)alquilo;

Z se selecciona de entre el grupo consistente en -NR<sup>5</sup>- y -O-;

- 30 R<sup>4</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en:



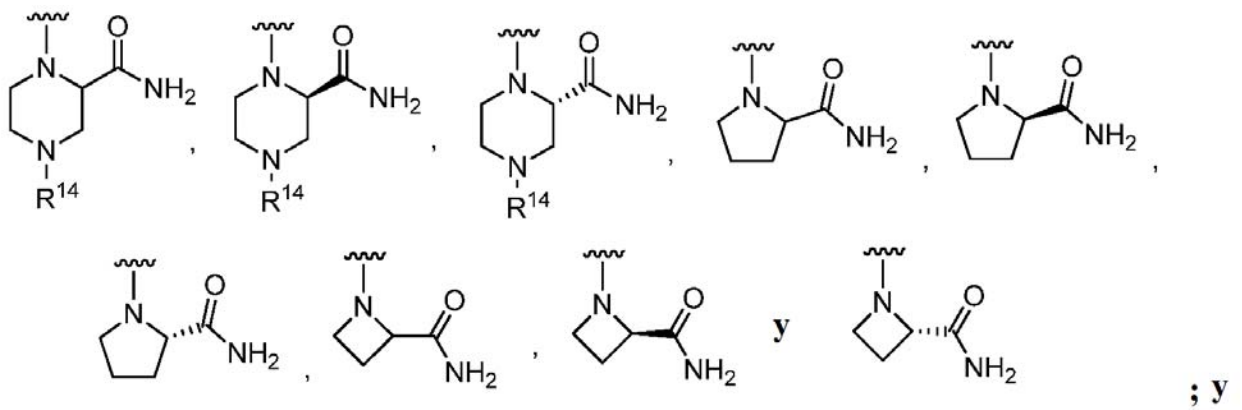
R<sup>1a</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y (heterociclo)alquilo;

- 35 R<sup>10a</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo e hidroxialquilo;

R<sup>12</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alquenilo e hidroxialquilo;

- 40 R<sup>5</sup> es hidrógeno; o

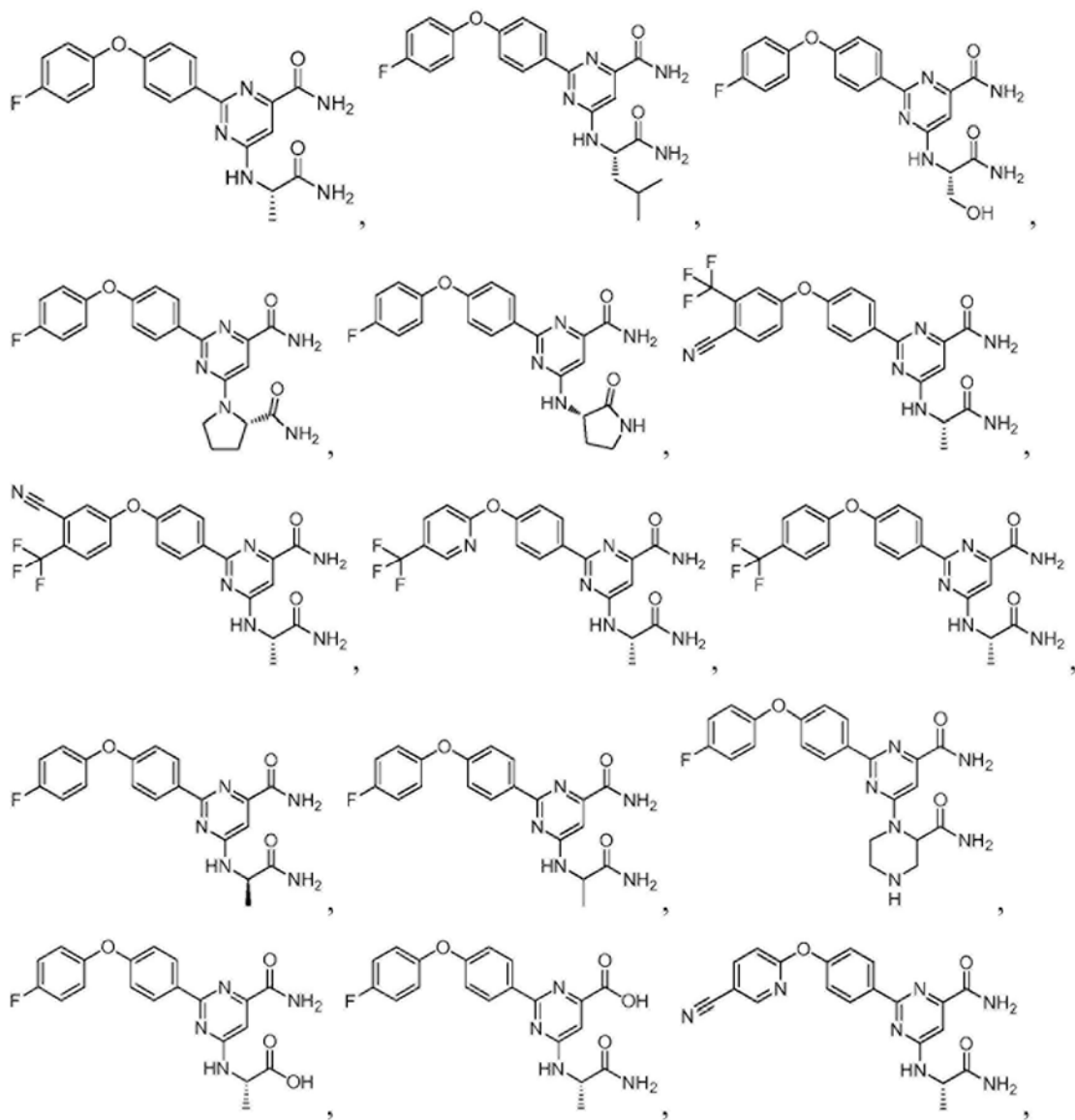
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de entre el grupo consistente en:

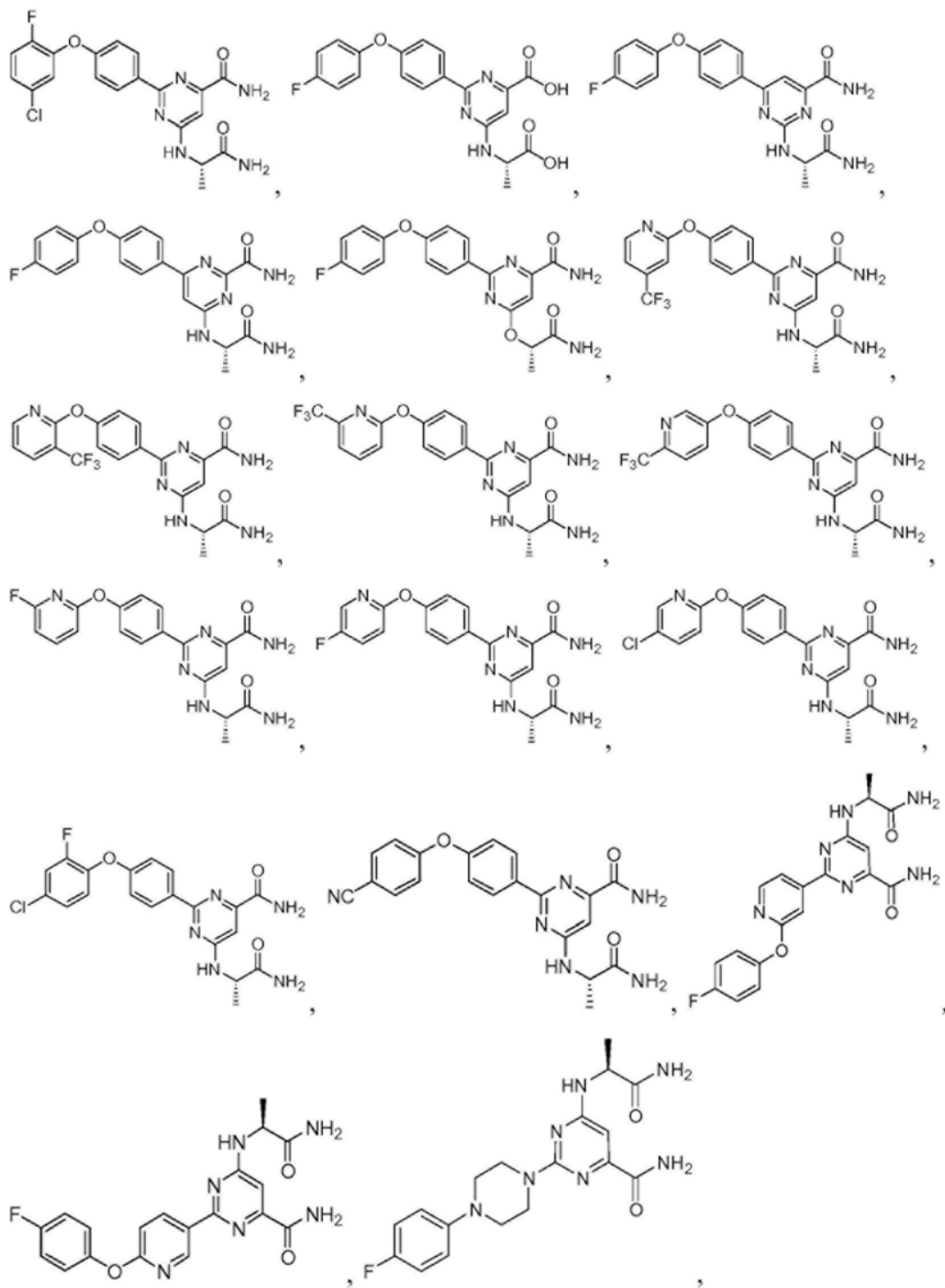


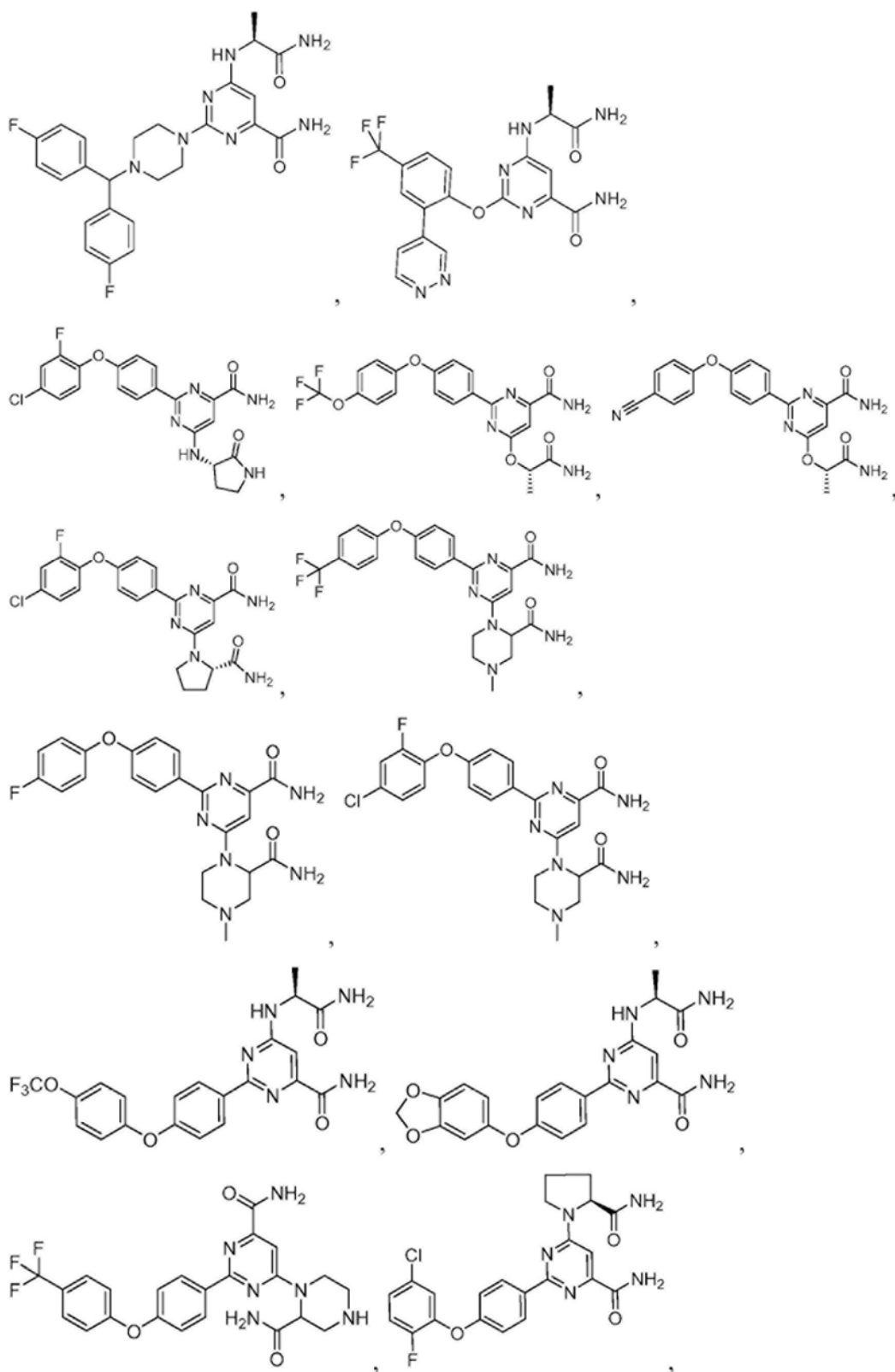
R<sup>14</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

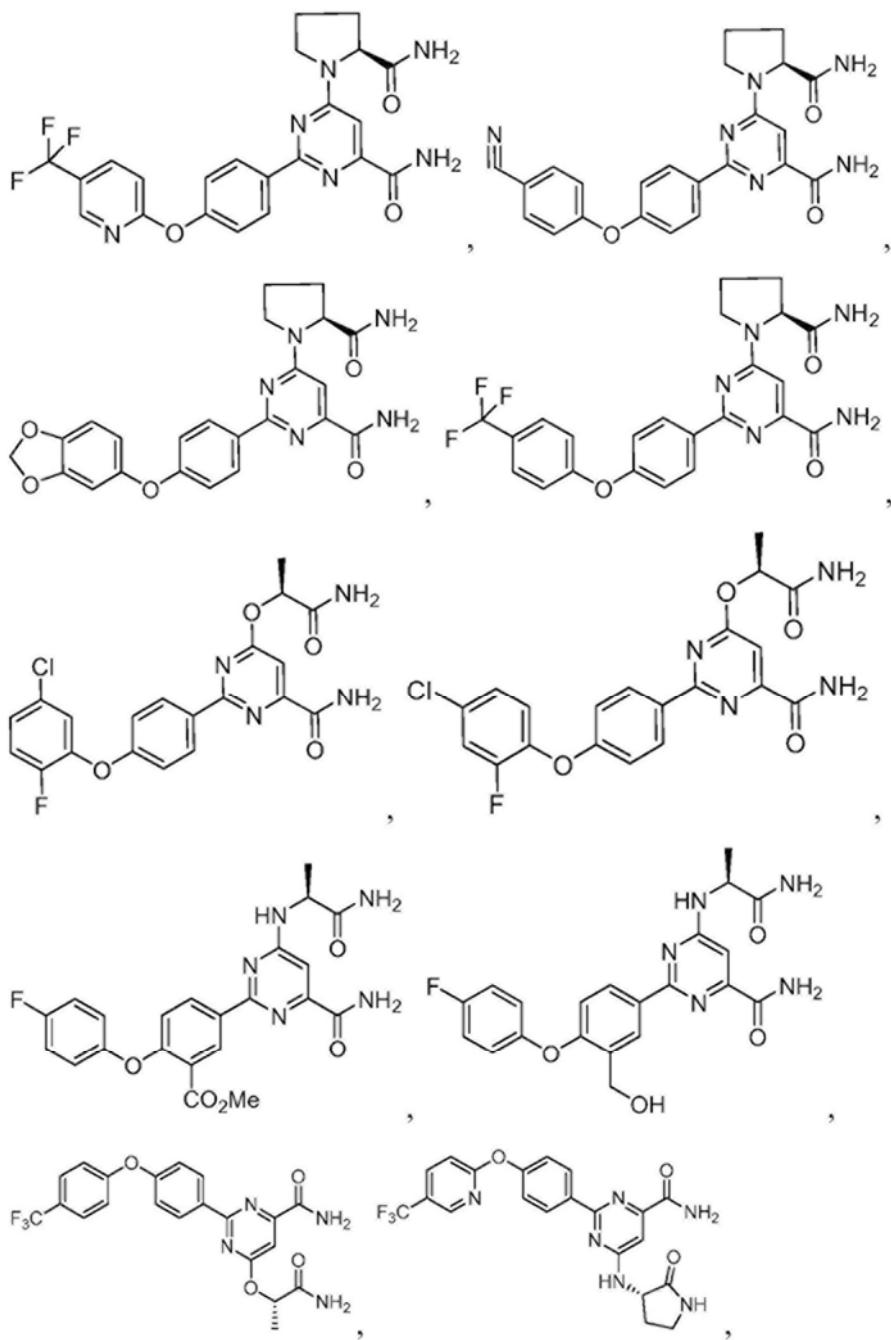
- 5 101. El compuesto del punto 100, donde el compuesto no es ninguno de:

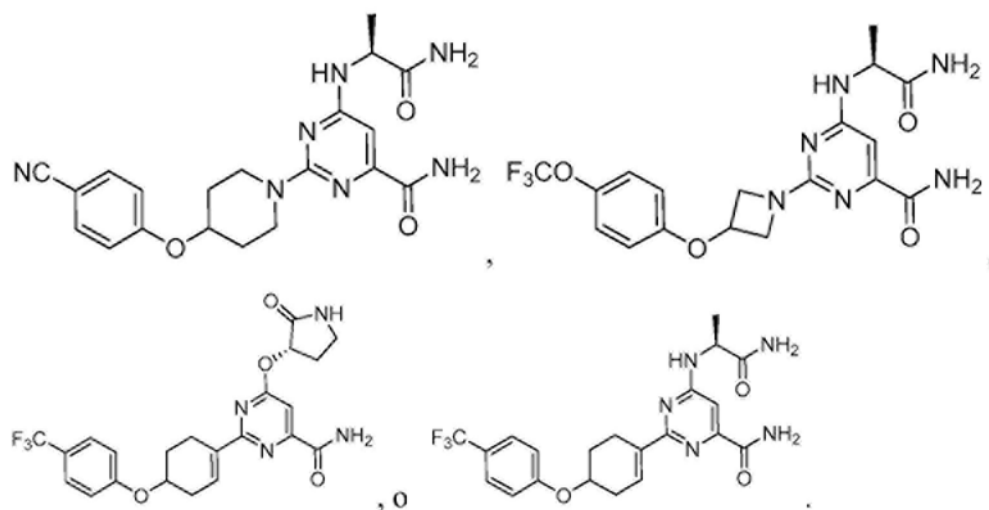












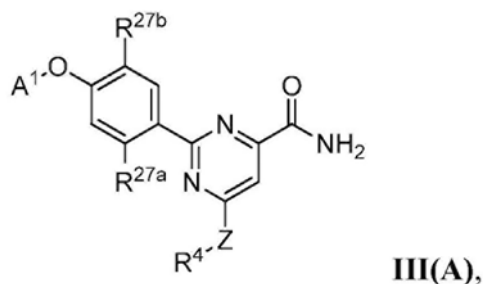
102. El compuesto del punto 100 o 101, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $W^2$  es N y  $W^3$  es CH.

5

103. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 102, donde E es  $-NH_2$ .

104. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 103, donde X es  $-O-$  o está ausente.

10 105. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 104, que tiene la fórmula III(A):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

15

$R^{27a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, alcoxialquilo, carboxamido, (heterociclo)alquilo, (cicloalquilamino)alquilo, (heteroaril)alquilo, (dialquilamino)alquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

20

$R^{27b}$  se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, (heterociclo)alquilo, amino y halógeno.

106. El compuesto del punto 105, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{27a}$  se selecciona de entre el grupo consistente en (heterociclo)alquilo, (cicloalquilamino)alquilo y (heteroaril)alquilo; y  $R^{27b}$  es hidrógeno.

25

107. El compuesto del punto 105, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^{27a}$  es hidrógeno y  $R^{27b}$  es (heterociclo)alquilo.

30

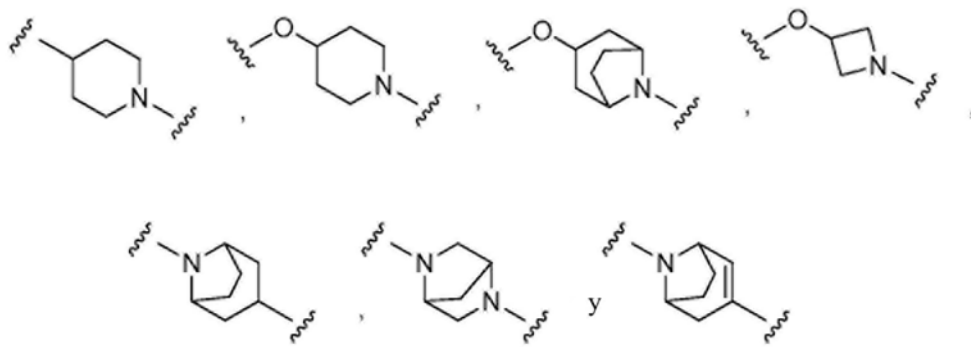
108. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 104, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $A^2$  es heterociclo opcionalmente sustituido y X es  $-O-$ .

109. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 104, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $A^2$  es heterociclo opcionalmente sustituido y X está ausente.

110. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 104, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

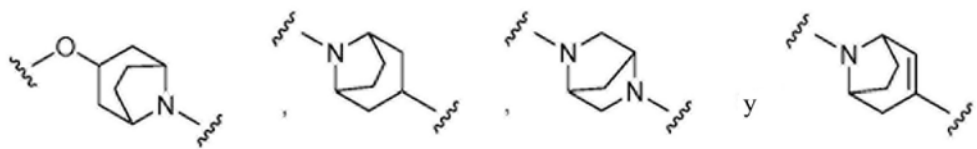
E es NH<sub>2</sub>; y

5 -X-A<sup>2</sup>- se selecciona de entre el grupo consistente en:



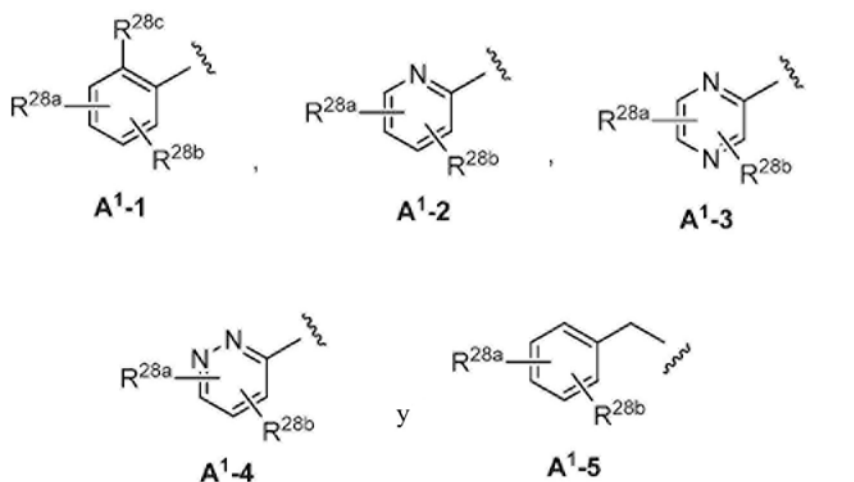
111. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 104 o 110, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde -X-A<sup>2</sup>- se selecciona de entre el grupo consistente en:

10



112. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100-111, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en:

15



donde:

20

R<sup>28a</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>, (halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>)alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>1-6</sub>;

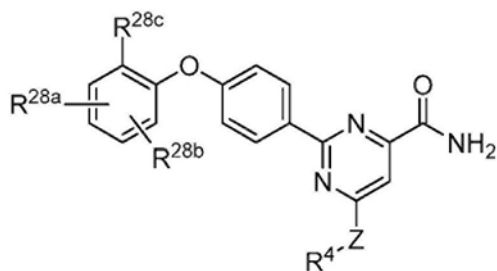
R<sup>28b</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo C<sub>1-4</sub>,

halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>, (halogenoalcoxi C<sub>1-4</sub>)alquilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> y cicloalquilo C<sub>1-6</sub>; o

R<sup>28a</sup> y R<sup>28b</sup> tomados junto con dos átomos de carbono adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros; y

R<sup>28c</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, heteroarilo y (heterociclo)alquilo.

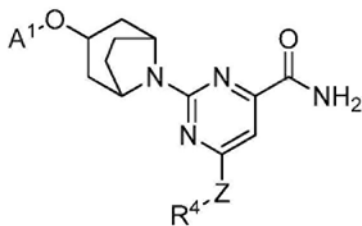
113. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 105 o 112 que tiene la Fórmula **IV(A)**:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

114. El compuesto del punto 113, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>28c</sup> es (heterociclo)alquilo.

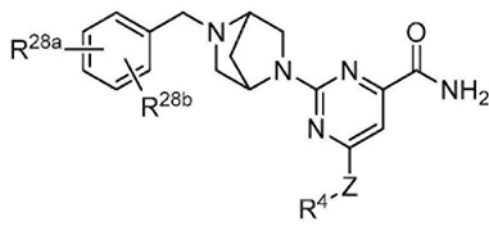
115. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 104, 108 o 112 que tiene la Fórmula **V(A)**:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de mismo.

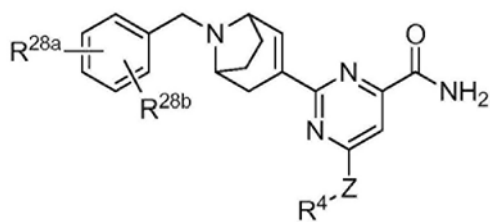
116. El compuesto del punto 115, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en A<sup>1</sup>-1, A<sup>1</sup>-2, A<sup>1</sup>-3 y A<sup>1</sup>-4.

117. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 104, 109 o 112 que tiene la Fórmula **VI(A)**:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

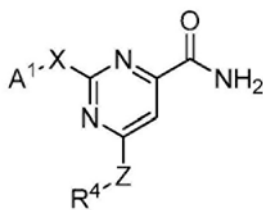
118. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 104, 109 o 112 que tiene la Fórmula **VII(A)**:



VII(A)

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

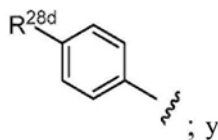
- 5 119. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 103 o 112 que tiene la Fórmula VIII(A):



VIII(A)

10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X se selecciona de entre el grupo consistente en -O- y -N(H)-.

120. El compuesto del punto 119, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A<sup>1</sup> es:



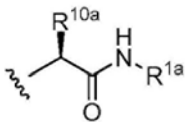
15

R<sup>28d</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en ariloxi y heteroariloxi.

- 20 121. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100-120, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Z es -N(H)-.

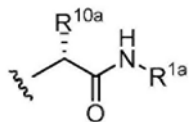
122. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100-120, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Z es -O-.

- 25 123. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100-122, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>4</sup> es:



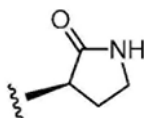
- 30 124. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100-122, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>4</sup> es:



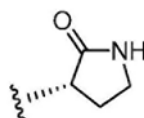


125. El compuesto de los puntos 123 o 124, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1a</sup> es hidrógeno y R<sup>10a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

126. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100-122, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>4</sup> es:



127. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100-122, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>4</sup> es:

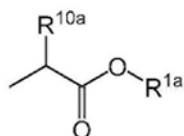


128. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 127, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en heterociclo opcionalmente sustituido y (heteroaril)alquilo opcionalmente sustituido.

129. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 128, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X se selecciona de entre el grupo consistente en -CH<sub>2</sub>- y -CH(OH)-.

130. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 129, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A<sup>2</sup> es cicloalquilo opcionalmente sustituido.

131. El compuesto de uno cualquiera de los puntos 100 a 130, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>4</sup> es



132. El compuesto del punto 100, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de entre el grupo consistente en:

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benciloxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-4-carboxamida;

6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-bencilpiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida;

6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

- (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-carbamoil-4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(2-carbamoil-4-isopropilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(4-cianofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 5 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 10 (S)-6-((1-amino-4-hidroxi-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-alil-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-1-((S)-2,3-dihidroxi)propil)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((2S)-1-amino-3,4-dihidroxi-1-oxobutan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 15 (S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-6-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cianofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 20 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(metoximetil)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-(2-carbamoilazetidid-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-((6-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 25 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(5-(4-(trifluorometoxi)encil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 30 2-((1R,5S)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 2-(5-(4-fluorobencil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 35 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-((5-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-((2,2,2-trifluoroetoxi)metil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 40 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-oxo-1-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)propan-2-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (R)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 45 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)azetidid-1-il)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((6-(trifluorometil)piridazin-3-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridazin-3-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 50 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-  
 il)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 55 ácido (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico;  
 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 2-(3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
 60 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(5-(trifluorometil)picolinoil)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-((ciclopropilamino)metil)-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;

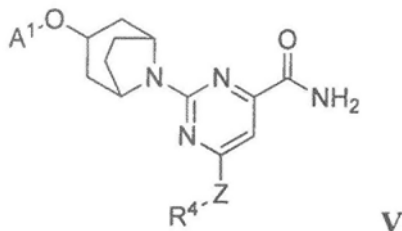
- (S)-2-(4-((5-ciclopropilpirazin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenoxi)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-(azetididin-1-ilmetil)-4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(2-(azetididin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 5 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida; y  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(terc-butil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-((4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 10 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(4-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(ciclopentiloxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(ciclopentiloxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-((2,4-dimetoxibencil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 15 6-(((1H-imidazol-2-il)metil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(((1-metil-1H-imidazol-2-il)metil)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 2-((1R,5S)-8-(4-fluorobencil)-8-azabicciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 2-((1R,3R,5S)-3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-  
 20 carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-((1R,3R,5S)-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-  
 il)pirimidin-4-carboxamida;  
 ácido (S)-2-((6-carbamoil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)propanoico;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piperidin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 25 (S)-2-(4-(4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(morfolinometil)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 2-(4-(4-fluorofenoxi)-2-(2-metilaziridin-1-il)metil)-fenil)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 2-(4-(hidroxi-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-fenil)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 30 6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-((1R,3S,5S)-3-(2-(pirrolidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-  
 azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(2-(morfolinometil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)-fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 35 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(2-(piperidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-ciclopropilpirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-metilpirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-metoxipirazin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 40 (S)-2-(4-((5-metilpirazin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-(morfolinometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)-fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-((dimetilamino)metil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(2-(piperidin-1-ilmetil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-(4-metilpiperazin-1-il)metil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-  
 45 carboxamida;  
 2-((1R,3S,5S)-3-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicciclo-[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-  
 il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 50 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-(2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 (S)-2-(4-(2-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 (S)-2-(4-(2-((dietilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 55 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(3-(piperidin-1-il)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(3-amino-4-(4-fluorofenil)amino)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexil)pirimidin-4-carboxamida;  
 60 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)ciclohexil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (R)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(2-((dietilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-  
 carboxamida;

- (S)-2-(4-(2-((dietilamino)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-((5-acetilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(1-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-pirimidin-4-  
 5 carboxamida;  
 (S)-2-(4-((5-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-(7-cloro-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(7-cloro-3-oxo-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)fenil)pirimidin-  
 10 4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(7-fluoro-2,3-dihidro-4H-benzo[b][1,4]oxazin-4-il)fenil)pirimidin-4-  
 carboxamida;  
 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-((1R,3S,5S)-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-  
 4-carboxamida;  
 15 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-((S)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida;  
 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-((R)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 20 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)metil)-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(2-(piperidin-1-il)metil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(2-(morfolinometil)-4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida;  
 (S)-2-(4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida; y  
 (S)-2-(4-((5-ciclopropilpiridin-2-il)oxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)oxi)pirimidin-4-carboxamida.
- 25 133. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de los puntos 100-132, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
134. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio en un mamífero que padece dicho trastorno, que comprende administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto como se particulariza en uno cualquiera de los puntos 100-132, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 135. El procedimiento del punto 134, donde se trata un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio resistentes a TTX.
- 35 136. El procedimiento del punto 134, donde se trata un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio sensibles a TTX.
- 40 137. El procedimiento del punto 134, donde se trata un trastorno sensible al bloqueo de canales de sodio Nav1.7.
138. Un procedimiento para tratar apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, retardo mental, un trastorno neurodegenerativo, depresión maníaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardiaca, o para proporcionar anestesia local a un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 100-132, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que necesite tal tratamiento.
- 45 50 139. El procedimiento del punto 138, donde dicho procedimiento es para tratar el dolor.
140. El procedimiento del punto 138 o 139, donde dicho procedimiento es para el tratamiento preventivo o paliativo del dolor.
- 55 141. El procedimiento de uno cualquiera de los puntos 138 a 140, donde se selecciona dicho dolor del grupo consistente en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo y dolor quirúrgico.
- 60 142. Un procedimiento de modulación de canales de sodio en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 100-132, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de mismo.

143. El procedimiento del punto 142, donde se modula el canal de sodio Nav1.7.
144. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 100-132, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un trastorno sensible al bloqueo de canales iónicos de sodio.
145. Un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 100-132, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de canales iónicos de sodio.
146. Un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 100-132, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, retardo mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo, depresión maniaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardiaca, o para proporcionar anestesia local.
147. El compuesto se usa como se define en el punto 146, para tratar el dolor.
148. El compuesto se usa como se define en los puntos 146 o 147 para el tratamiento preventivo o paliativo del dolor.
149. El compuesto se usa como se define en uno cualquiera de los puntos 146 a 148, donde se selecciona dicho dolor de entre el grupo consistente en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo y dolor quirúrgico.
150. Uso de un compuesto o la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de uno cualquiera de los puntos 100-132 para la fabricación de un medicamento para tratar apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria familiar, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, retardo mental, un trastorno neurodegenerativo, depresión maniaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardiaca, o para proporcionar anestesia local.
151. El uso del punto 150 para tratar el dolor.
152. El uso de uno cualquiera de los puntos 150 o 151 para el tratamiento preventivo o paliativo del dolor.
153. El uso de uno cualquiera de los puntos 150 a 152, donde dicho dolor se selecciona del grupo consistente en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo y dolor quirúrgico.
154. El compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 100-132, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto está radiomarcado con  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ .
155. Un procedimiento de cribado en un compuesto candidato de la capacidad de unirse a un sitio de unión en una proteína usando un compuesto radiomarcado del punto 154, que comprende a) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en una proteína soluble o asociada a membrana o fragmento de la misma formando una mezcla; b) titular la mezcla con un compuesto candidato y c) determinar la unión del compuesto candidato a dicho sitio de unión.
156. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de uno cualquiera de los puntos 100-132, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula V:

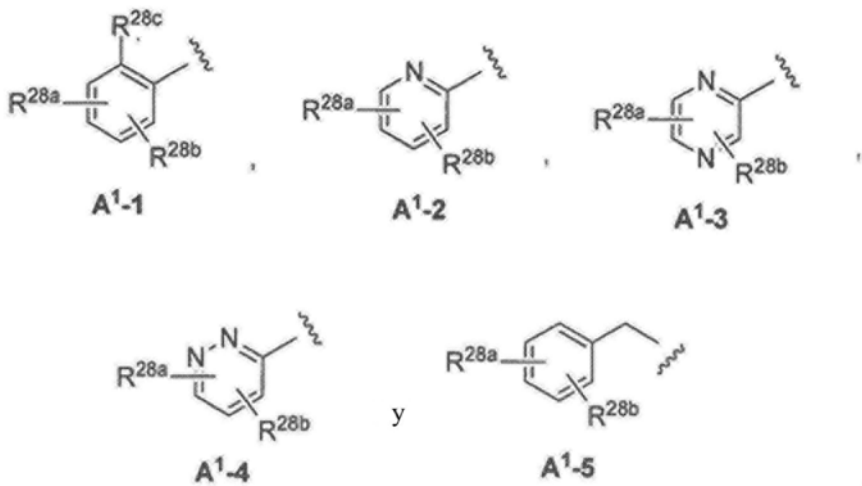


5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

A¹ se selecciona de entre el grupo consistente en:

10



R²⁸ᵃ se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo C₁-₄, halogenoalcoxi C₁-₄, (halogenoalcoxi C₁-₄)alquilo, alcoxi C₁-₄, alquilo C₁-₄ y cicloalquilo C₁-₆;

15

R²⁸ᵇ se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, halogenoalquilo C₁-₄, halogenoalcoxi C₁-₄, (halogenoalcoxi C₁-₄)alquilo, alcoxi C₁-₄, alquilo C₁-₄ y cicloalquilo C₁-₆; o

R²⁸ᵃ y R²⁸ᵇ tomados junto con los dos átomos de carbono adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclo de 5 o 6 miembros;

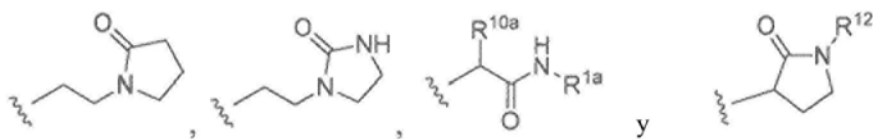
20

R²⁸ᶜ se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, heteroarilo y (heterociclo)alquilo, o

Z se selecciona de entre el grupo consistente en -NR⁵- y -O-;

25

R⁴ se selecciona de entre el grupo consistente en:



30 R¹ᵃ se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y (heterociclo)alquilo;

R<sup>10a</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo e hidroxialquilo;

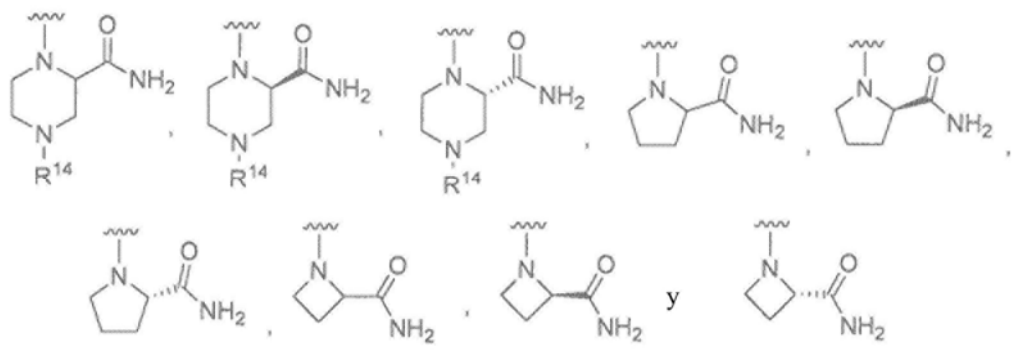
R<sup>12</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, alqueno e hidroxialquilo;

5

R<sup>5</sup> es hidrógeno; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado de entre el grupo consistente en:

10



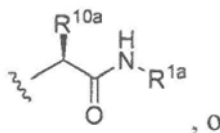
R<sup>14</sup> se selecciona de entre el grupo consistente en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15

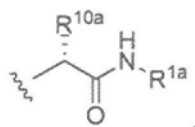
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de mismo, donde Z es -NH- o donde Z es -O-.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>4</sup> es:

20



donde R<sup>4</sup> es:

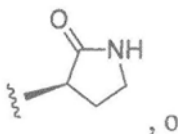


25

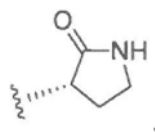
4. El compuesto de la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1a</sup> es hidrógeno y R<sup>10a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

30

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>4</sup> es:



donde R<sup>4</sup> es:



- 5
6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de entre el grupo consistente en:
- 10 6-(((S)-2-oxopiperidin-3-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
6-(((S)-2-oxopiperidin-3-il)amino)-2-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
6-(((S)-2-oxopiperidin-3-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-4-il)-(4-trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
15 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
6-(((S)-2-oxopiperidin-3-il)amino)-2-(3-(2-(piridin-3-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
2-3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopiperidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
20 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
2-((1R,3R,5S)-3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopiperidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;  
6-(((S)-2-oxopiperidin-3-il)amino)-2-((1R,3R,5S)-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
25 6-(((S)-2-oxopiperidin-3-il)amino)-2-((1R,3S,5S)-3-(2-(piperidin-1-ilmetil)-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida;  
2-((1R,3S,5S)-3-(2-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-(((S)-2-oxopiperidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida; y  
6-(((S)-2-oxopiperidin-3-il)oxi)-2-((1R,3S,5S)-3-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)pirimidin-4-carboxamida.
- 30
7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35
8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de apoplejía, daño neuronal resultante de traumatismo craneal, epilepsia, convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria, trastorno de dolor extremo paroxístico, atrofia cerebelar, ataxia, retardo mental, un trastorno neurodegenerativo, depresión maníaca, acúfenos, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardiaca, o para proporcionar anestesia local a un mamífero.
- 40
9. Compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicho uso es para tratar el dolor.
- 45
10. El compuesto o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicho uso es para el tratamiento preventivo o paliativo del dolor y/o donde dicho dolor se selecciona de entre el grupo consistente en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo y dolor quirúrgico.
- 50
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto está radiomarcado con <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C o <sup>14</sup>C.
- 55
12. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende mezclar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con un excipiente farmacéuticamente aceptable.