

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 235**

51 Int. Cl.:

C07D 233/90 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2012 PCT/IB2012/001871**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13030665**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2012 E 12770217 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2753606**

54 Título: **Pirimidinas como bloqueantes del canal de sodio**

30 Prioridad:

02.09.2011 US 201161530678 P
25.05.2012 US 201261651611 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

NI, CHIYOU;
PARK, MINNIE;
SHAO, BIN;
TAFESSE, LAYKEA;
YAO, JIANGCHAO y
YOUNGMAN, MARK

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 643 235 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

Pirimidinas como bloqueantes del canal de sodio

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 Esta invención se encuentra en el campo de la química medicinal. La invención proporciona nuevos compuestos de pirimidina sustituidos y el uso de estos compuestos como bloqueantes de los canales de sodio (Na^+) activados por voltaje.

Antecedentes de la técnica

- 10 Los canales de sodio activados por voltaje (VGSCs) se hallan en todas las células excitables. En las células neuronales del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (PNS), los canales de sodio son los principales responsables de generar la fase ascendente rápida 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, la función adecuada de los canales de sodio es necesaria para el funcionamiento normal de la neurona. En consecuencia, se considera que la función aberrante del canal de sodio es la base de una variedad de trastornos médicos (ver Hubner et al., Hum. Hubner et al., *Hum. Mol. Genet.* 11:2435-2445 (2002) para una revisión general de trastornos de canales iónicos heredados) que incluyen epilepsia Yogeewari et al, *Curr. Drug Target* 5:589-602 (2004), arritmia (Noble, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:5155-5156 (2002)), miotonía (Cannon, *Kidney Int.* 57:772-779 (2000)), y dolor (Wood et al., *J. Neurobiol.*, 61:55-71 (2004)).

- 20 Los VGSC están compuestos de una subunidad α , que forma el núcleo del canal y es responsable de la activación dependiente del voltaje y la permeación iónica, y varias subunidades β auxiliares (ver, por ejemplo, Chahine et al., *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 7:144-158 (2008) and Kyle and Ilyin, *J. Med. Chem.* 50:2583-2588 (2007)). Las subunidades α son proteínas grandes compuestas de cuatro dominios homólogos. Cada dominio contiene seis segmentos transmembrana α -helicoidal. En la actualidad hay nueve miembros conocidos de la familia de las subunidades α del canal de sodio activado por voltaje. Los nombres para esta familia incluyen SCN x , SCNA x y Na v . x (ver Tabla 1, a continuación). La familia VGSC se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias Na v .1. x (todas excepto SCN6A) y Na v .2. x (SCN6A). La subfamilia Na v .1. x se puede subdividir funcionalmente en dos grupos, los que son sensibles al bloqueo por la tetrodotoxina (TTX sensible o TTX-s) y los que son resistentes al bloqueo por la tetrodotoxina (TTX-resistente o TTX-r).

- 30 Hay tres miembros del subgrupo de canales de sodio resistentes a TTX. El producto génico SCN5A (Na v .1.5, H1) se expresa casi exclusivamente en el tejido cardíaco y se ha demostrado que subyace a una variedad de arritmias cardíacas y otros trastornos de conducción (Liu et al., *Am. J. Pharmacogenomics* 3:173-179 (2003)). En consecuencia, los bloqueantes de Na v .1.5 han encontrado utilidad clínica en el tratamiento de tales trastornos (Srivatsa et al., *Curr. Cardiol. Rep.* 4:401-410 (2002)). Los restantes canales de sodio resistentes a TTX, Na v .1.8 (SCN10A, PN3, SNS) y Na v .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 heredado. Sin embargo, la expresión aberrante de Na v .1.8 se ha encontrado en el SNC de pacientes con esclerosis múltiple humana (MS) y también en un modelo de roedores de MS (Black et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:11598-115602 (2000)). La evidencia de participación en la nocicepción es tanto asociativa (expresión preferencial en neuronas nociceptivas) como directa (knockout genético). Los ratones nulos Na v .1.8 exhibieron un comportamiento nociceptivo típico en respuesta a la estimulación aguda nociva, pero tenían déficits significativos en el dolor referido y la hiperalgesia (Laird et al., *J. Neurosci.* 22:8352-8356 (2002)).

TABLA 1

Familia del gen del canal de sodio activado por voltaje

Tipo	Símbolo del gen	Distribución tisular	IC ₅₀ TTX (nM)	Asociación de enfermedad	Indicaciones
Na _v .1	SCN1A	CNS/PNS	10	Epilepsia	Dolor, convulsiones, neurodegeneración
Na _v .1.2	SCN2A	CNS	10	Epilepsia	Epilepsia, neurodegeneración
Na _v .1.3	SCN3A	CNS	15	-	Dolor
Na _v .1.4	SCN4A	Músculo esquelético	25	Miotonía	Miotonía

Na _v 1.5	SCN5A	Músculo cardíaco	2,000	Arritmia	Arritmia
Na _v 1.6	SCN8A	CNS/PNS	6	-	Dolor, trastornos del movimiento
Na _v 1.7	SCN9A	PNS	25	Eritermalgia	Dolor
Na _v 1.8	SCN10A	PNS	50000	-	Dolor
Na _v 1.9	SCN11A	PNS	1000	-	Dolor

El VGSC Na_v1.7 (PN1, SCN9A) es sensible al bloqueo por la tetrodotoxina y se expresa con preferencia en neuronas periféricas simpáticas y sensoriales. El gen SCN9A se ha clonado a partir de diversas especies, que incluyen seres humanos, ratas y conejos y muestra una identidad de aminoácidos de ~90 % entre los genes humanos y de rata (Toledo-Aral *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:1527-1532 (1997).

Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que Na_v1.7 cumple un papel clave en varios estados de dolor, que incluyen dolores agudos, inflamatorios y/o neuropáticos. La supresión del gen SCN9A en las neuronas nociceptivas de ratones llevó a un aumento de los umbrales de dolor mecánico y térmico y la reducción o eliminación de las respuestas dolorosas inflamatorias (Nassar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:12706-12711 (2004).

Se ha informado que los agentes bloqueantes de los canales de sodio son efectivos en el tratamiento de diversos estados de enfermedad y han encontrado un uso particular como anestésicos locales, por ejemplo, lidocaína y bupivacaína, y en el tratamiento de arritmias cardíacas, por ejemplo, propafenona y amiodarona y epilepsia, por ejemplo lamotrigina, fenitoína y carbamazepina (ver 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 considera que cada uno de estos agentes actúa mediante interferencia con el flujo rápido de iones de sodio.

Se ha demostrado que otros bloqueantes de los canales 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)).

También se ha informado que los agentes bloqueantes de canales de sodio pueden ser útiles en el tratamiento del dolor, que incluyen dolor agudo, crónico, inflamatorio, neuropático y otros tipos de dolor tales como dolor rectal, ocular y submandibular típicamente asociado con trastorno de dolor extremo paroxístico; ver, por ejemplo, Kyle and 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 con convulsiones infantiles familiares neonatales benignas, trastornos dolorosos hereditarios, por ejemplo, eritermalgia primaria y trastorno de dolor extremo paroxístico, migraña hemipléjica familiar y trastorno del movimiento; y el tratamiento de otros trastornos psiquiátricos tales como autismo, atrofia cerebelosa, ataxia y retraso mental; ver por ejemplo, Chahine *et al.*, *et al.*, *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 7:144-158 (2008) and Meisler and Kearney, *J. Clin. Invest.* 115:2010-2017 (2005). Además de los usos clínicos mencionados anteriormente, la carbamazepina, lidocaína y fenitoína se usan para tratar dolores neuropáticos, tales como neuralgia del trigémino, neuropatía diabética y otras formas de daño nervioso Taylor and Meldrum, *Trends Pharmacol. Sci.* 16:309-316 (1995)). Además sobre la base de numerosas semejanzas entre el dolor crónico y tinnitus, (Moller, *Am. J. Otol.* 18:577-585 (1997); Tonndorf, *Hear. Res.* 25:271-275 (1987)) se ha propuesto que el tinnitus se puede considerar como una forma de sensación de dolor crónico (Simpson, *et al.*, *Tip.* 20:12-18 (1999)). En efecto, se ha demostrado que la lidocaína y la carbamazepina son eficaces en el tratamiento del tinnitus Majumdar, B. *et al.*, *Clin. Otolaryngol.* 8:175-180 (1983); Donaldson, *Laryngol. Otol.* 95:947-951 (1981)).

El documento WO 01/68612 A2 se refiere a piridinas, pirimidinas, pirazinas y triazinas sustituidas con arilo y sus usos. Ilyin *et al.* describen la farmacología de la 2-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi) fenil] pirimidina-4-carboxamida en *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 3: 1083-1093 (2006).

McNamara *et al.* publicaron el uso de un ácido cocárico de ácido glutárico para mejorar la biodisponibilidad oral de un API de baja solubilidad en *Pharmaceutical Research* 23:1888-1897 (2006).

El documento EP 1 911 753 A1 describe compuestos espirocíclicos.

El documento WO 2006/127588 A1 se refiere a compuestos de 4-amido-pirimidina, derivados y composiciones de estos, y métodos sintéticos útiles para modular los transportadores de casete de unión a ATP ("ABC") o fragmentos de estos.

El documento WO 2004/087679 A1 se refiere a derivados de pirimidina 2,4,6-trisustituidos útiles para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y autoinmunes.

Obrecht et al. publicaron en "*Helvetica Chimica Acta*", vol. 80 (1997) páginas 65-72 sobre "A novel and Efficient Approach for the Combinatorial Synthesis of Structurally Diverse Pyrimidines on Solid Support".

El documento WO 2007/080382 A1 se refiere a derivados de morfolino pirimidina y su uso en terapia.

5 El documento WO 2008/125833 A1 describe el compuesto de pirimidina y su uso como inhibidores de la fosfatidilinosito1 3-quinasa (PI3K).

El documento WO 2009/066084 A1 describe 2-morfolinopirimidienos y su uso como inhibidores de quinasa PI3.

El documento WO 2009/007751 A1 describe compuestos heteroarilos sustituidos con morfolino, un proceso de su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso en terapia.

10 El documento WO 2011/080568 A1 se refiere a compuestos de pirimidina como inhibidores de MTOR e PI3K.

El documento WO 2012/052390 A1 describe derivados de N-2-(2-piridinil)-4-pirimidinil-beta-alanina como inhibidores de histona desacetilasa JMJD3.

El documento WO 2004/084824 A2 se dirige a los heterociclos de 6 miembros sustituidos con biarilo como bloqueantes de los canales de sodio.

15 Muchos pacientes con trastornos dolorosos agudos o crónicos responden mal a las terapias de dolor actuales y el desarrollo de resistencia o insensibilidad a los opiáceos es común. Además, muchos de los tratamientos actualmente disponibles tienen efectos secundarios indeseables.

20 En vista de la eficacia limitada y/o de los efectos secundarios inaceptables de los agentes actualmente disponibles, existe una necesidad apremiante de analgésicos más eficaces y seguros que actúen mediante el bloqueo de los canales de sodio.

Breve síntesis de la invención

25 En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de pirimidina sustituidos representados por las siguientes fórmulas I-XV, y las sales farmacéuticamente aceptables, y sus solvatos, denominados colectivamente en la presente como "compuestos de la invención". En lo que sigue, el término "compuestos de la invención" se refiere a compuestos descritos en la presente sin embargo, solo se reivindican los compuestos que se hallan bajo las reivindicaciones adjuntas y los compuestos que no se hallan bajo las reivindicaciones adjuntas son compuestos de referencia.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona el uso de los compuestos de la invención como bloqueantes de uno o más canales de sodio (Na^+).

30 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de un trastorno que responde al bloqueo de uno o más canales de sodio en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

35 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, pero sin limitación, dolor neuropático, dolor posoperatorio, y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un mamífero que necesita tal tratamiento. En forma específica, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento preventivo o paliativo del dolor mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un mamífero que necesita tal tratamiento.

40 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para el tratamiento de accidente cerebrovascular, daño neuronal resultante de un traumatismo craneal, 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, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un mamífero que necesita tal tratamiento.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

50 En otro aspecto, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno que responde al bloqueo de los canales de ion sodio, donde la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en una mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método de modulación de los canales de sodio en un

mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de la invención para usar en el tratamiento del dolor en un mamífero, por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, pero sin limitación, dolor neuropático, dolor posoperatorio, y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico.

- 5 En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de la invención para usar en el tratamiento de accidente cerebrovascular, daño neuronal resultante de un 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, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, 10 esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local, en un mamífero.

- 15 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la invención radiomarcado y el uso de tales compuestos como radioligandos en cualquier ensayo de unión competitiva y metodologías de análisis adecuadamente seleccionadas. Por lo tanto, la presente descripción proporciona además un método para analizar un compuesto candidato por su capacidad para unirse a un canal de sodio o subunidad de canal de sodio usando un compuesto de la invención radiomarcado. En ciertas realizaciones, el compuesto está radiomarcado con ^3H , ^{11}C , o ^{14}C . Este ensayo de 20 unión competitiva se puede llevar a cabo usando cualquier metodología apropiadamente seleccionada. En una realización, el método de análisis comprende: i) introducir una concentración fija del compuesto radiomarcado en una preparación in vitro que comprende un canal, subunidad o fragmento de sodio soluble o asociado a membrana en condiciones que permiten que el compuesto radiomarcado se una al canal, subunidad o fragmento, respectivamente, para formar un conjugado; ii) titulación del conjugado con un compuesto candidato; y iii) determinar la capacidad del compuesto candidato para desplazar el compuesto radiomarcado de dicho canal, subunidad o fragmento.

- 25 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la invención para usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un mamífero. En una realización, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para tratamiento paliativo y preventivo del dolor, tal como dolor agudo, dolor crónico, o dolor quirúrgico.

- 30 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la invención para uso de la fabricación de un medicamento para tratar el accidente cerebrovascular, daño neuronal resultante de un 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, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, o proporcionar anestesia local, en un mamífero.

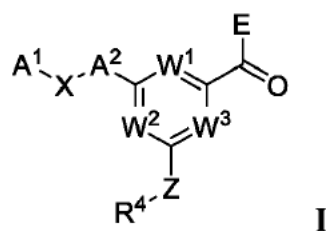
- 35 Otras realizaciones y ventajas de la descripción se expondrán, en parte, en la descripción que sigue, y fluirán a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la descripción. Las realizaciones y ventajas de la descripción se realizarán y se alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

- Cabe señalar que tanto el resumen anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplificativos y explicativos solamente, y no son restrictivos de la invención como se reivindica.

40 Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente descripción se basa en el uso de los compuestos de la invención como bloqueantes de los canales de Na^+ . En vista de esta propiedad, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos que responden al bloqueo de los canales de ion sodio.

En una realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula I:



45

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables,

en donde:

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 ;

5 A^1 se selecciona del grupo que consiste en:

a) arilo opcionalmente sustituido;

b) heteroarilo opcionalmente sustituido;

c) cicloalquilo opcionalmente sustituido;

d) heterociclo opcionalmente sustituido; y

10 e) aralquilo;

X se selecciona del grupo que consiste en:

a) -O-;

b) -S-;

c) -SO-;

15 d) -SO₂-

e) $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$;

f) -NR⁸-;

g) -SO₂NR⁹-; y

h) -NR⁹SO₂-;

20 cada R^{7a} y R^{7b} , que pueden ser iguales o distintos, se selecciona del grupo que consiste en:

a) hidrógeno;

b) halo;

c) alquilo; y

d) arilo; o

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

m es 0, 1, 2 ó 3;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

30 A^2 se selecciona del grupo que consiste en:

a) arilo opcionalmente sustituido;

b) heteroarilo opcionalmente sustituido;

c) heterociclo opcionalmente sustituido; y

d) cicloalquilo opcionalmente sustituido; o

35 A^2 está ausente;

E se selecciona del grupo que consiste en:

a) hidroxil;

b) alcoxi; y

c) $-NR^1R^2$;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

a) hidrógeno;

5 b) alquilo;

c) aralquilo;

d) (heterociclo)alquilo;

e) (heteroaril)alquilo;

f) (amino)alquilo;

10 g) (alquilamino)alquilo;

h) (dialquilamino)alquilo;

i) (carboxamido)alquilo;

j) (ciano)alquilo;

k) alcoxialquilo;

15 l) hidroxialquilo; y

m) heteroalquilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; o

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

20 R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

a) hidrógeno;

b) halo;

c) nitro;

d) ciano;

25 e) hidroxii;

f) amino;

g) alquilamino;

h) dialquilamino;

i) haloalquilo;

30 j) hidroxialquilo;

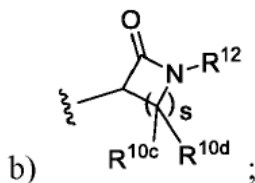
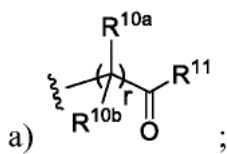
k) alcoxi;

l) haloalcoxi; y

m) alcoxialquilo;

Z se selecciona del grupo que consiste en $-NR^5$ - y $-O$ -;

35 R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



c) hidroxialquilo;

d) hidrox(cicloalquil)alquilo; y

5 e) (heterociclo)alquilo;

cada R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) hidrógeno;

b) hidrox;

c) alquilo opcionalmente sustituido;

10 d) aralquilo;

e) (heterociclo)alquilo;

f) (heteroaril)alquilo;

g) (amino)alquilo;

h) (alquilamino)alquilo;

15 i) (dialquilamino)alquilo;

j) (carboxamido)alquilo;

k) (ciano)alquilo;

l) alcoxialquilo;

m) hidroxialquilo;

20 n) heteroalquilo;

o) cicloalquilo opcionalmente sustituido;

p) arilo opcionalmente sustituido;

q) heterociclo opcionalmente sustituido; y

r) heteroarilo opcionalmente sustituido; o

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

r es 1, 2 ó 3;

s es 1, 2 ó 3;

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en:

30 a) hidrox;

b) alcoxi; y

c) $-NR^{1a}R^{2a}$;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en:

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

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; o

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

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en:

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

30 R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

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

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

En una realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula I como se define en la reivindicación 1.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, cuando Z es $-NR^5-$ y R^4 y R^5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros, entonces R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

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

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, cuando Z es $-NR^5-$, R^4 y R^5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros, y A^2 está ausente, entonces X se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 a) $-O-$;
 b) $-S-$;
 c) $-SO-$;
 d) $-SO_2-$
 e) $-(CR^{7a}R^{7b})_{m-}$;
 25 f) $-SO_2NR^9-$; y
 g) $-NR^9SO_2-$.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^2 se selecciona del grupo que consiste en:

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

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 a) $-O-$;
 b) $-S-$;
 c) $-SO-$;
 d) $-SO_2-$
 e) $-(CR^{7a}R^{7b})_{m-}$;
 40 f) $-SO_2NR^9-$; y

g) $-NR^9SO_2-$.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

W^1 y W^2 son N y W^3 es CH;

5 A^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

X es -O-;

A^2 se selecciona del grupo que consiste en:

a) arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido;

b) heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piridilo opcionalmente sustituido;

10 c) heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, opcionalmente sustituido piperidinilo, piperazinilo opcionalmente sustituido o azetidínilo opcionalmente sustituido; y

d) cicloalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, ciclohexenilo opcionalmente sustituido o ciclohexilo opcionalmente sustituido; y

E se selecciona del grupo que consiste en -OH, -OMe, -OtBu y -NH₂.

15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde, cuando Z es $-NR^5-$ y R^4 y R^5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros, entonces R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

a) hidrógeno;

20 b) (heterociclo)alquilo;

c) (heteroaril)alquilo;

d) (amino)alquilo;

e) (alquilamino)alquilo;

f) (dialquilamino)alquilo;

25 g) (carboxamido)alquilo;

h) (ciano)alquilo;

i) alcoxialquilo;

j) hidroxialquilo; y

k) heteroalquilo, y

30 A^2 se selecciona del grupo que consiste en:

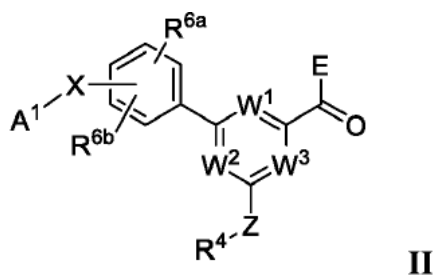
a) arilo opcionalmente sustituido;

b) heteroarilo opcionalmente sustituido;

c) heterociclo opcionalmente sustituido; y

d) cicloalquilo opcionalmente sustituido.

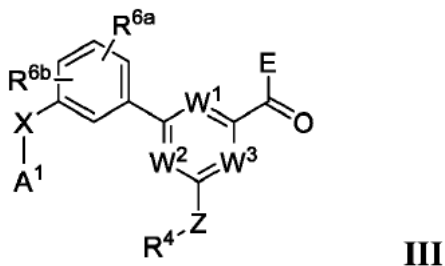
35 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula II:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , X, E, R^4 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I, y R^{6a} y R^{6b} se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en:

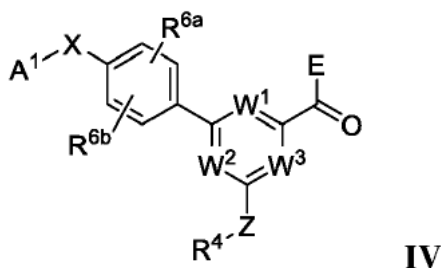
- 5 a) hidrógeno;
 b) halo;
 c) nitro;
 d) ciano;
 e) hidroxilo;
- 10 f) amino;
 g) alquilamino;
 h) dialquilamino;
 i) haloalquilo;
 j) hidroxialquilo;
- 15 k) alcoxi;
 l) haloalcoxi;
 m) carboxi; y
 n) alcoxycarbonilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula III:



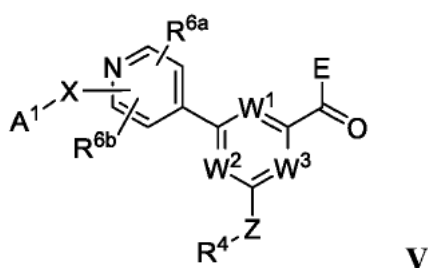
- 20 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , X, E, R^4 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I, y R^{6a} y R^{6b} son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula II.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula IV:



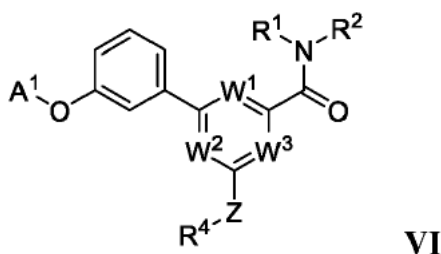
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , X, E, R^4 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I, y R^{6a} y R^{6b} son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula II.

- 5 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula V:



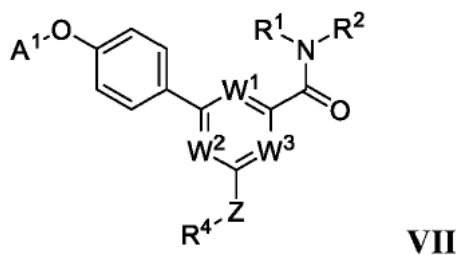
y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , X, E, R^4 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I, y R^{6a} y R^{6b} son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula II.

- 10 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula VI:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , R^1 , R^2 , R^4 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula VII:



- 15 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , R^1 , R^2 , R^4 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I.

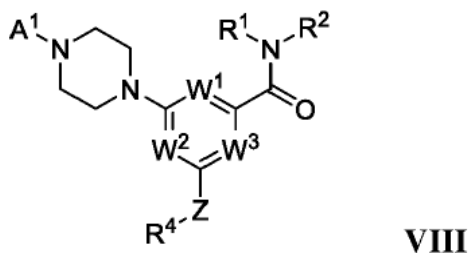
En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula VII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

W^1 y W^2 son N y W^3 es CH;

A^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piridilo opcionalmente sustituido; y

R^1 y R^2 son hidrógeno.

- 5 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **VIII**:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , R^1 , R^2 , R^4 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I.

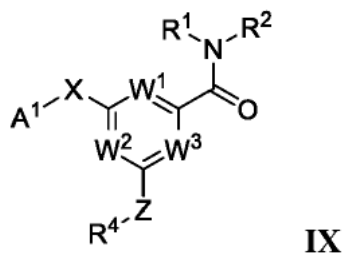
- 10 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **VIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

W^1 y W^2 son N y W^3 es CH;

A^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido y aralquilo, por ejemplo, bencilo o $-\text{CH}(\text{4-F-Ph})_2$; y

R^1 y R^2 son hidrógeno.

- 15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **IX**:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , R^1 , R^2 , R^4 , W^1 , W^2 , W^3 , X y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I.

- 20 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **IX** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

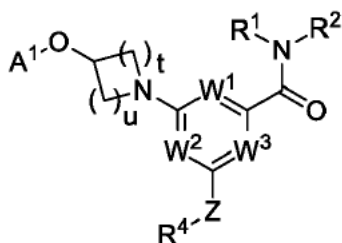
W^1 y W^2 son N y W^3 es CH;

X es -O-;

A^1 es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido; y

R^1 y R^2 son hidrógeno.

- 25 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **XII**:

**XII**

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , R^1 , R^2 , R^4 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I, t es 1, 2, 3 ó 4 y u es 1, 2, 3 ó 4.

5 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **XII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde t y u son 1.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **XII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde t y u son 2.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **XII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

10 W^1 y W^2 son N y W^3 es CH;

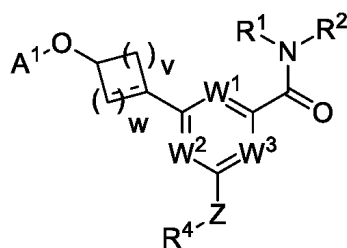
A^1 es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo;

R^1 y R^2 son hidrógeno; y

t y u son 1; o

t y u son 2.

15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **XIII**:

**XIII**

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , R^1 , R^2 , R^4 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I, v es 1, 2, 3 ó 4, w es 1, 2, 3 ó 4 y \equiv representa un enlace simple o un enlace doble.

20 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde v y w son 2.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula **XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

W^1 y W^2 son N y W^3 es CH;

25 A^1 es arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 are hidrógeno; y

v y w son 2.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII** o **XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 es hidrógeno.

30 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII** o **XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde W^1 y W^2 son N y W^3 es CH.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde W^1 y W^3 son N y W^2 es CH.

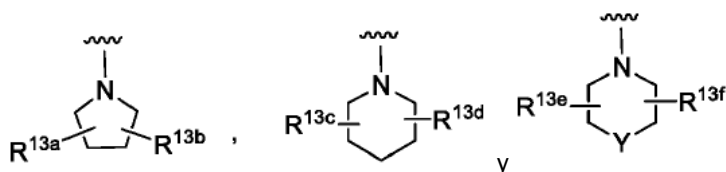
En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde W^2 y W^3 son N y W^1 es CH.

- 5 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde Z es -O-.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde Z es $-NR^5-$.

- 10 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde Z es $-NR^5-$ y R^4 y R^5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros.

- 15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde Z es $-NR^5-$ y R^4 y R^5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en:



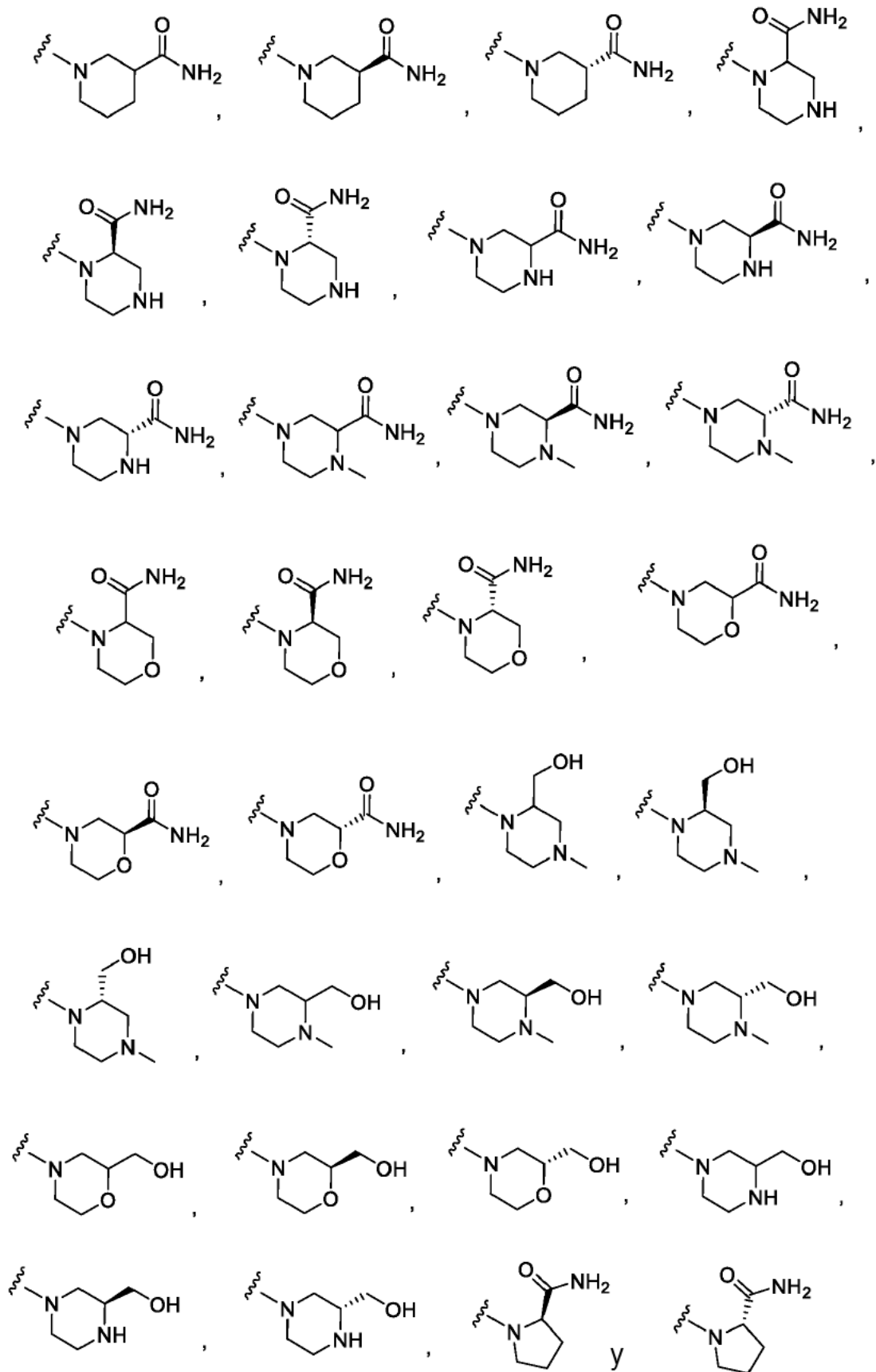
en donde:

R^{13a} , R^{13b} , R^{13c} , R^{13d} , R^{13e} y R^{13f} se seleccionan cada uno, de modo independiente, del grupo que consiste en:

- a) hidrógeno;
 20 b) hidroxilo;
 c) hidroxialquilo;
 d) carboxi;
 e) alcóxicarbonilo; y
 f) carboxamido;
- 25 Y se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR^{14} ; y

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

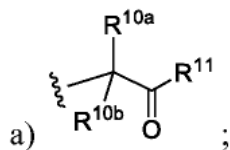
- 30 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde Z es $-NR^5-$ y R^4 y R^5 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 6 miembros seleccionado del grupo que consiste en:



En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus

sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:



b) hidroxialquilo; y

5 c) hidroxi(cicloalquil)alquilo;

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en:

a) hidrógeno;

b) alquilo opcionalmente sustituido;

c) aralquilo;

10 e) (heteroaril)alquilo;

f) (amino)alquilo;

g) (alquilamino)alquilo;

h) (dialquilamino)alquilo;

i) (carboxamido)alquilo;

15 k) alcoxialquilo; y

l) hidroxialquilo;

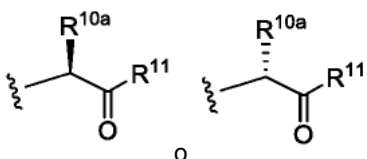
R^{10b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; o

R^{10a} y R^{10b} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y

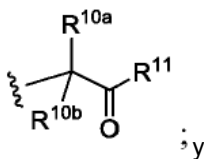
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilsulfonilo; o

20 R⁴ y R⁵ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R⁴ es:



25 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R⁴ es:



R^{10a} y R^{10b} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros.

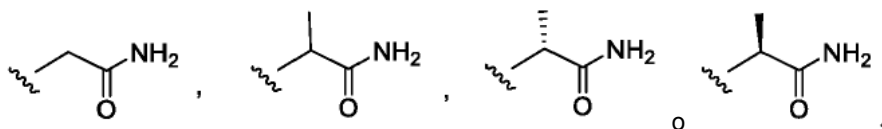
30 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R¹¹ es -NR^{1a}R^{2a} y R^{1a} y R^{2a} son como se definieron con anterioridad.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^{11} es $-NR^{1a}R^{2a}$, R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo y hidroxialquilo y R^{2a} es hidrógeno.

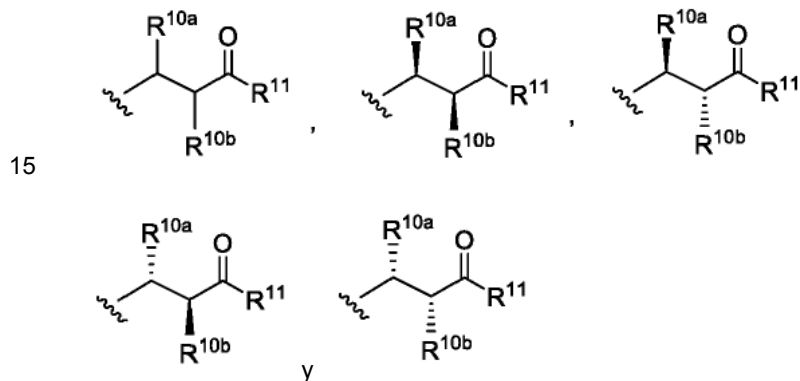
- 5 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^{11} es $-NR^{1a}R^{2a}$ y R^{1a} y R^{2a} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^{11} es $-NR^{1a}R^{2a}$ y R^{1a} y R^{2a} son hidrógeno, es decir, R^{11} es amino.

- 10 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es:



En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

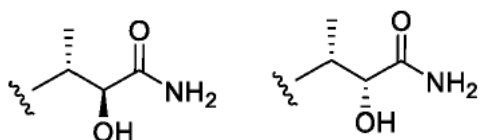
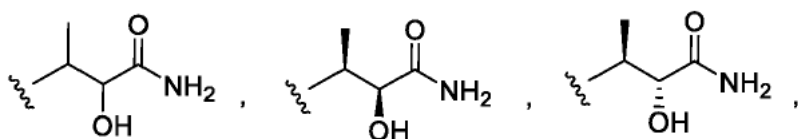
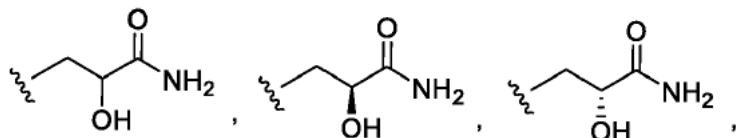
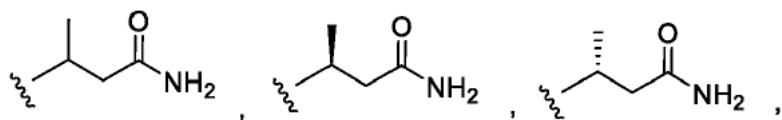


en donde, R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R^{10b} se selecciona del grupo que consiste en:

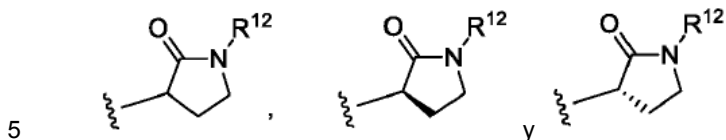
- 20 a) hidrógeno;
b) hidroxilo; y
c) alquilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-IX, XII o XIII y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



y

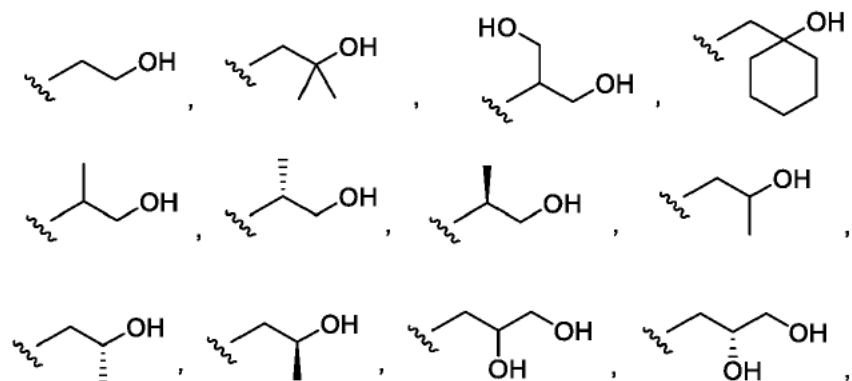
En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

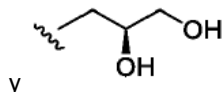


En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es hidroxialquilo o hidroxí(cicloalquil)alquilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es hidroxialquilo.

10 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^4 es un hidroxialquilo o hidroxí(cicloalquil)alquilo seleccionado del grupo que consiste en:





En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 5 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 es arilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **VIII**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 se selecciona del grupo que consiste en arilo y aralquilo opcionalmente sustituidos.

- 10 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula I, siempre que, cuando A^2 está ausente, entonces X sea -O- y A^1 es arilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, siempre que, cuando A^2 está ausente, entonces X sea $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$, m es 0, y A^1 es heterociclo opcionalmente sustituido.

- 15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos representados por la fórmula I y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^2 es cicloalquilo C_{4-8} opcionalmente sustituido que está parcialmente insaturado, es decir, A^2 es un cicloalqueno C_{4-8} opcionalmente sustituido. En otra realización, A^2 es un cicloalqueno C_6 .

- 20 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula **IX**, en donde A^1 es arilo opcionalmente sustituido y X es -O-.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 es arilo opcionalmente sustituido y los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste en halo, ciano, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi y haloalcoxi.

- 25 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde E es $-NR^1R^2$.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde E es $-NR^1R^2$, R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

- a) hidrógeno;
 b) (heterociclo)alquilo;
 30 c) (heteroaril)alquilo;
 d) (amino)alquilo;
 e) (alquilamino)alquilo;
 f) (dialquilamino)alquilo;
 g) (carboxamido)alquilo;
 35 h) (ciano)alquilo;
 i) alcoxialquilo;
 j) hidroxialquilo; y
 k) heteroalquilo, y
 R^2 es hidrógeno.

- 40 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-IX**, **XII o XIII** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde E es $-NH_2$.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas I-V y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde X se selecciona del grupo que consiste en:

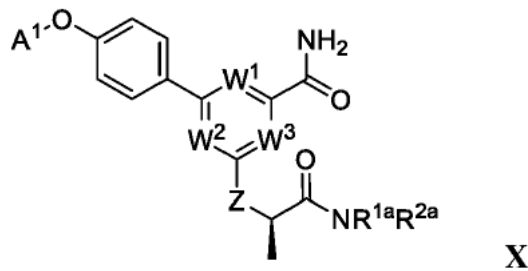
- a) -O-;
- b) -S-;
- c) $-(CR^{7a}R^{7b})_m-$; y
- d) $-NR^8-$;

5 en donde R^{7a} , R^{7b} y R^8 son hidrógeno y m es 0 ó 1.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-V** y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

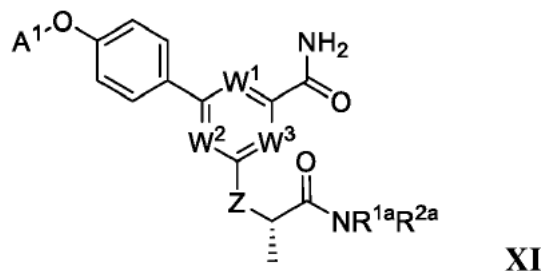
- a) hidrógeno;
- b) halo;
- 10 c) nitro;
- d) ciano;
- e) amino;
- f) alquilamino;
- g) dialquilamino;
- 15 h) haloalquilo;
- i) hidroxialquilo;
- j) alcoxi;
- k) haloalcoxi; y
- l) alcoxialquilo.

20 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula **X**:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , R^{1a} , R^{2a} , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula **XI**:



25 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , R^{1a} , R^{2a} , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula **X o XI**, en donde:

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;

5 A^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido;

Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -NH-;

R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en:

a) hidrógeno;

b) alquilo;

10 c) (amino)alquilo;

d) (alquilamino)alquilo;

e) (dialquilamino)alquilo;

f) (carboxamido)alquilo; y

g) hidroxialquilo; y

15 R^{2a} es hidrógeno; o

R^{1a} y R^{2a} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, por ejemplo, pirrolidina, piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, morfolina, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **X o XI**, en donde A^1 es fenilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **X o XI**, en donde Z es -NH-.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **X o XI**, en donde Z es -O-.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **X o XI**, en donde R^{1a} y R^{2a} son hidrógeno.

25 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **X o XI**, en donde:

W^1 y W^2 son N y W^3 es CH;

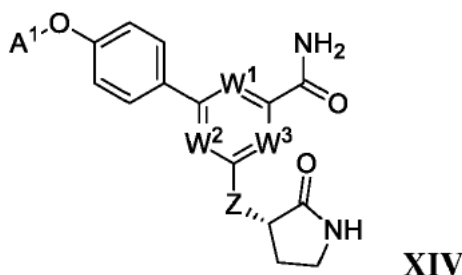
A^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido;

Z es -O-; y

R^{1a} y R^{2a} son hidrógeno,

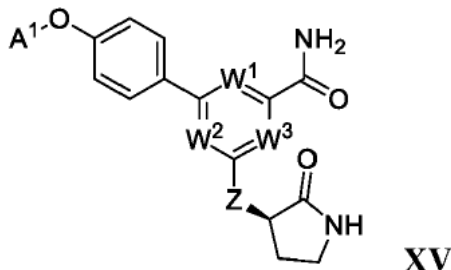
30 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula **XIV**:



y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula **XV**:



5 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A^1 , W^1 , W^2 , W^3 y Z son como se definieron con anterioridad en conexión con la fórmula I.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de la fórmula **XIV o XV**, en donde:

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

10 W^2 y W^3 son N y W^1 es CH;

A^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido; y

Z se selecciona del grupo que consiste en -O- y -NH-,

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

15 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **XIV o XV**, en donde A^1 es fenilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **XIV o XV**, en donde A^1 es piridilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **XIV o XV**, en donde Z es -NH-.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **XIV o XV**, en donde Z es -O-.

20 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas **XIV o XV**, en donde:

W^1 y W^2 son N y W^3 es CH;

A^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y piridilo opcionalmente sustituido; y Z es -NH-,

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

25 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-XV**, en donde A^1 es piridilo sustituido que tiene uno o dos sustituyentes o fenilo sustituido que tiene uno, dos o tres sustituyentes.

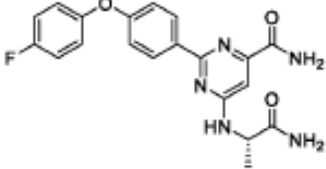
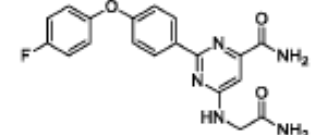
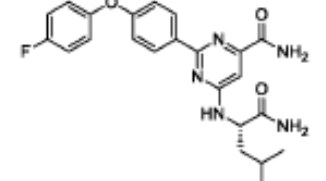
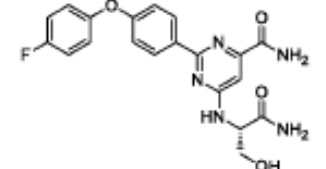
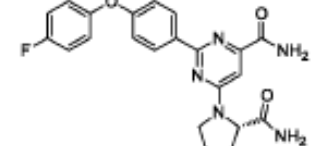
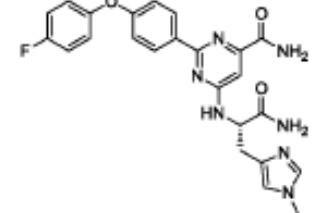
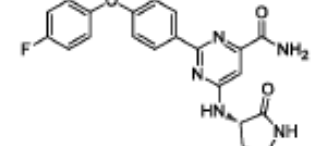
30 La descripción pertenece a compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-XV**, en donde A^1 es piridilo sustituido que tiene uno o dos sustituyentes o fenilo sustituido que tiene uno, dos o tres sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, ciano, hidroxilo, amino, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilo.

En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-XV**, en donde A^1 es piridilo sustituido que tiene un sustituyente o fenilo sustituido que tiene uno o dos sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, ciano, hidroxilo, amino, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilo.

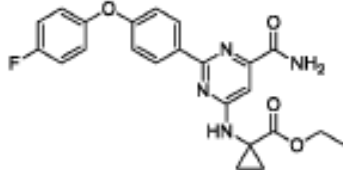
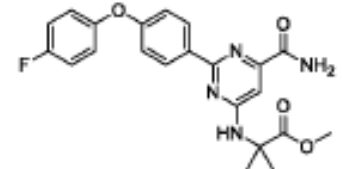
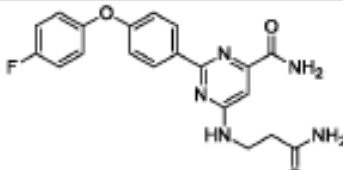
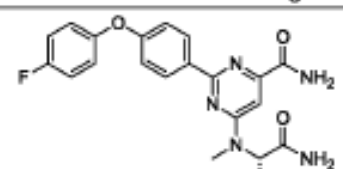
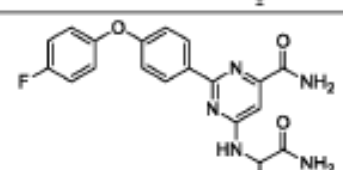
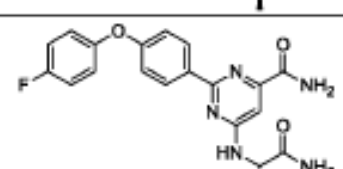
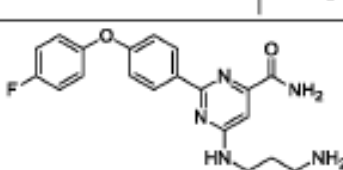
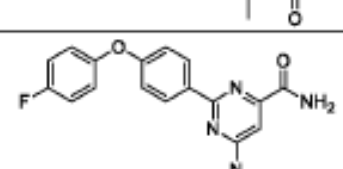
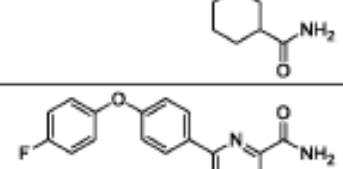
35 En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de cualquiera de las fórmulas **I-XV**, en donde A^1 es piridilo sustituido que tiene un sustituyente o fenilo sustituido que tiene uno o dos sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en fluoro, cloro, ciano, haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo, F_3C-), haloalcoxi C_{1-4} (por ejemplo, F_3CO-), alcoxi C_{1-4} y alquilo C_{1-4} .

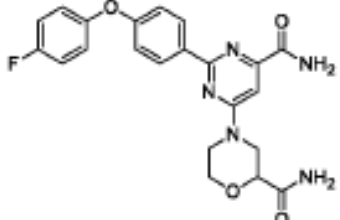
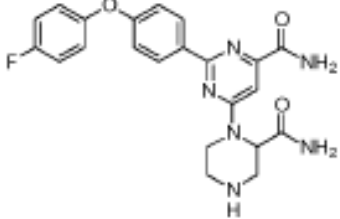
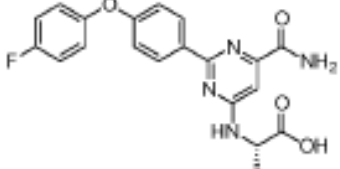
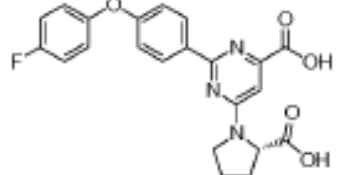
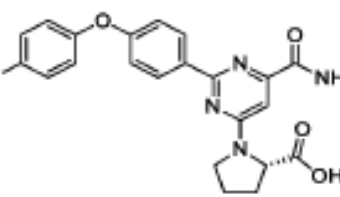
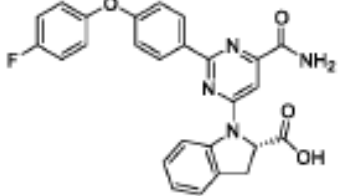
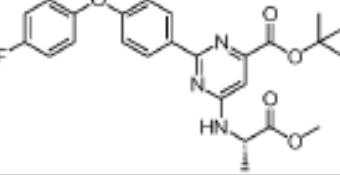
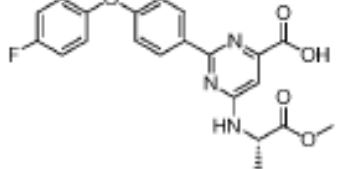
En otra realización, los compuestos de la invención son compuestos de las fórmulas de la TABLA 2 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

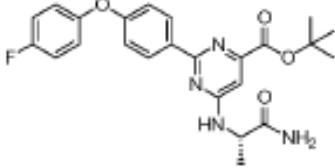
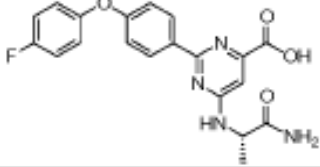
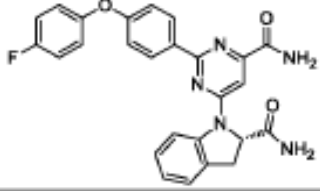
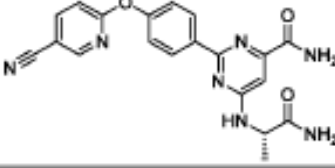
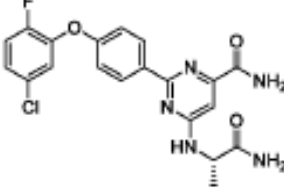
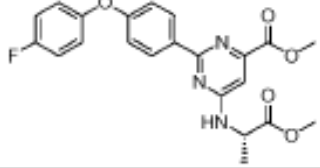
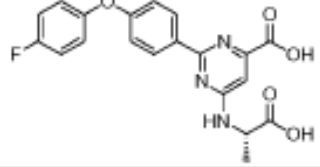
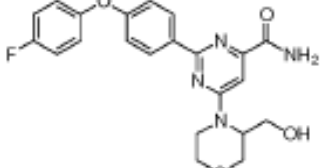
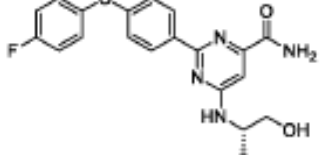
TABLA 2

Compuesto Ejemplo N.º	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

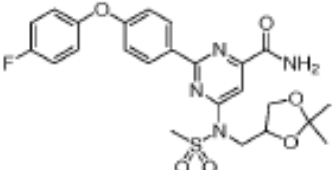
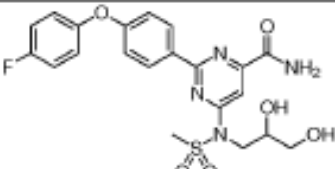
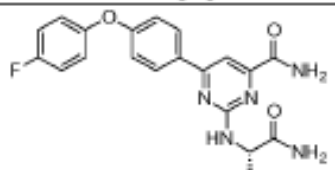
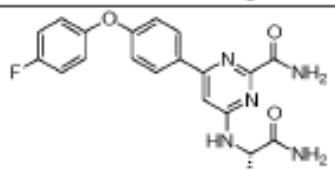
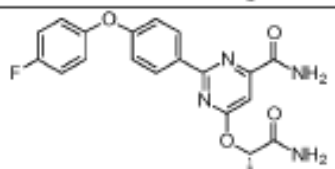
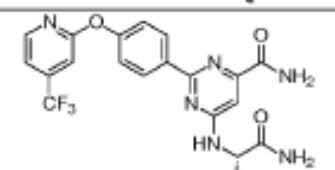
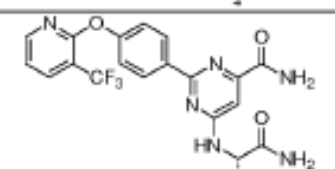
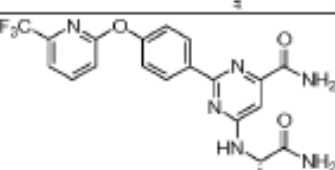
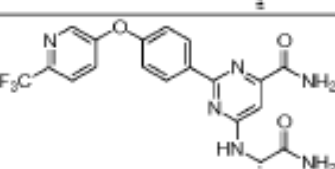
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

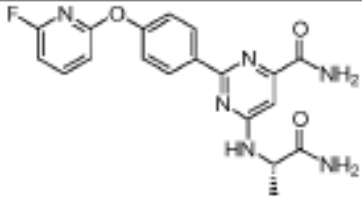
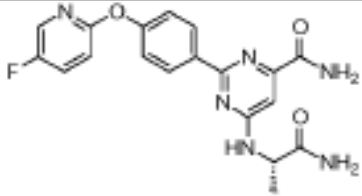
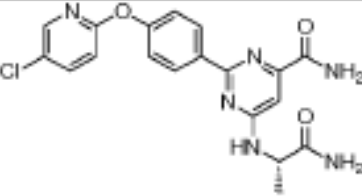
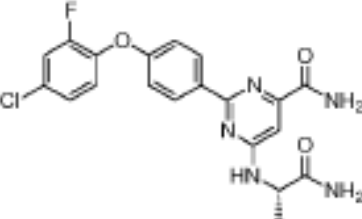
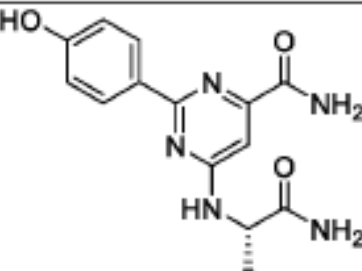
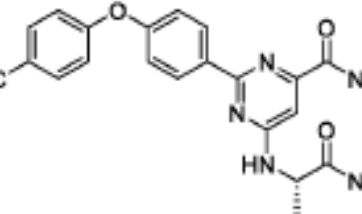
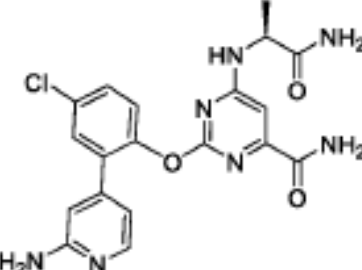
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

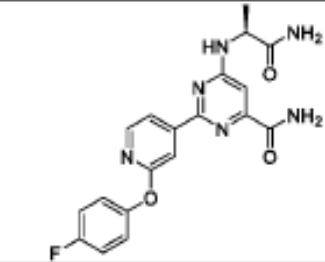
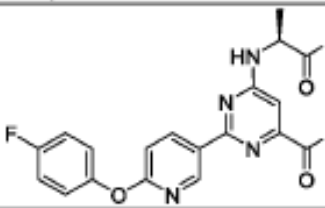
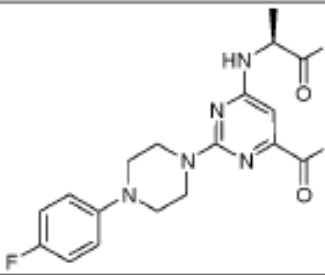
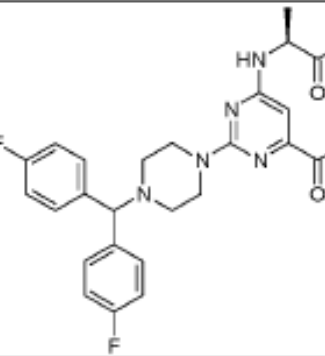
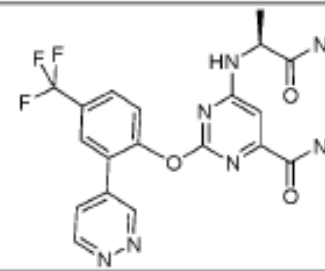
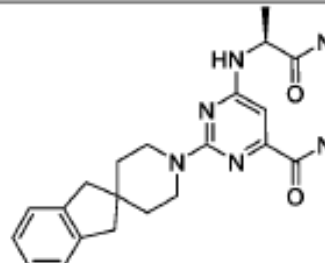
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

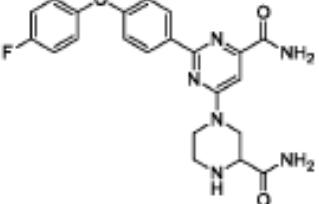
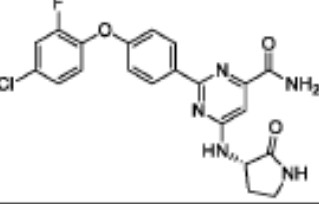
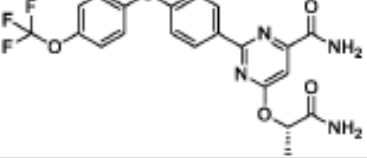
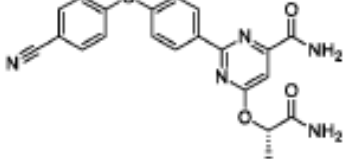
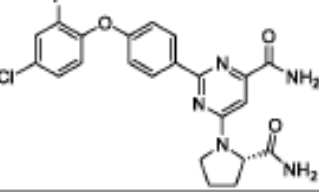
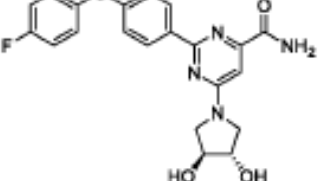
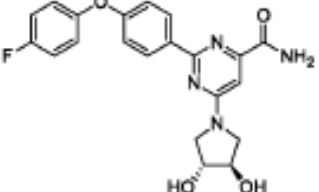
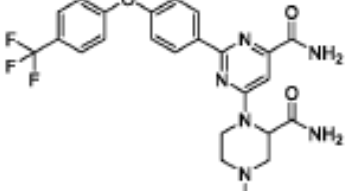
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

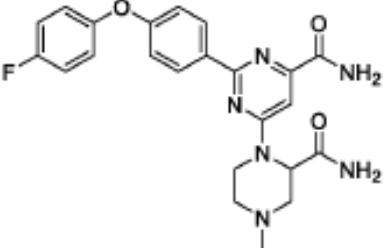
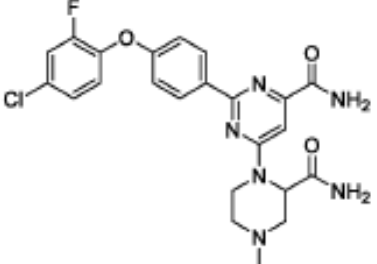
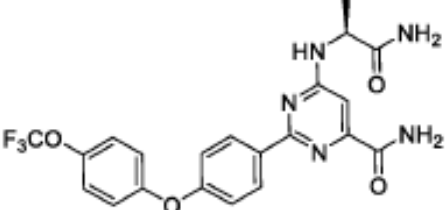
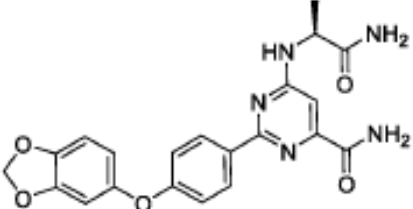
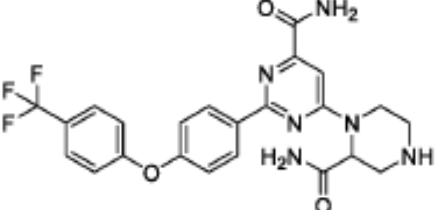
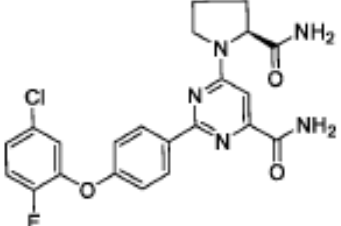
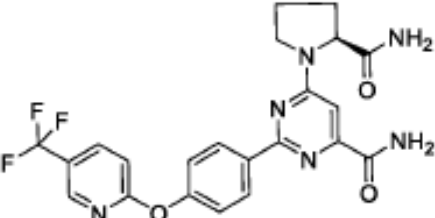
43	<chem>CC(=O)Nc1nc(NC2CCO)c3cc(F)ccc3n1c1ccc(F)cc1</chem>
44	<chem>CC(C)(O)CNc1nc(NC(=O)N)c2cc(F)ccc2n1c1ccc(F)cc1</chem>
45	<chem>CC(=O)Nc1nc(NC2CCCCC2)c3cc(F)ccc3n1c1ccc(F)cc1</chem>
46	<chem>CC(=O)Nc1nc(NC2CCO)cc3cc(F)ccc3n1c1ccc(F)cc1</chem>
47	<chem>CC(=O)Nc1nc(NC2CC(O)CO)cc3cc(F)ccc3n1c1ccc(F)cc1</chem>
48	<chem>CCOCCN1CCNCC1c2nc(NC(=O)N)c3cc(F)ccc3n2c2ccc(F)cc2</chem>
49	<chem>OCC1OC(O)C1c2nc(NC(=O)N)c3cc(F)ccc3n2c2ccc(F)cc2</chem>
50	<chem>CC(=O)Nc1nc(NC2CC(N)O)cc3cc(F)ccc3n1c1ccc(F)cc1</chem>
51	<chem>CC(=O)Nc1nc(NC2CC(N)O)cc3cc(F)ccc3n1c1ccc(F)cc1</chem>

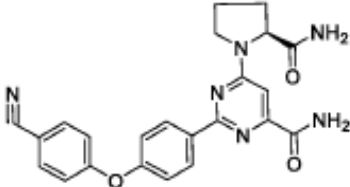
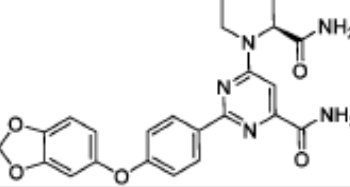
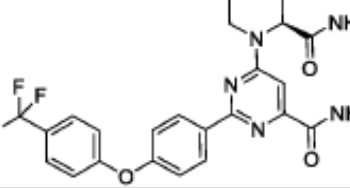
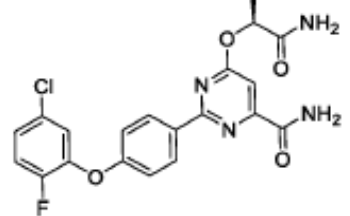
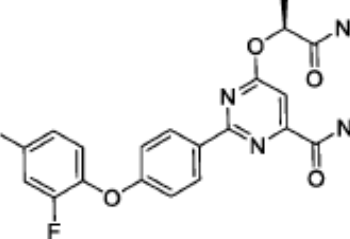
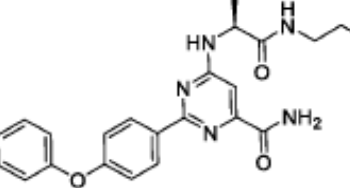
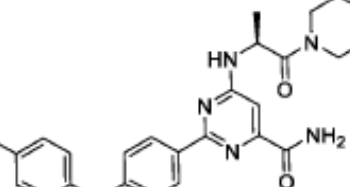
52	
53	
54°	
55°	
56	
57	
58	
59	
60	

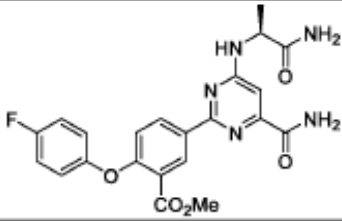
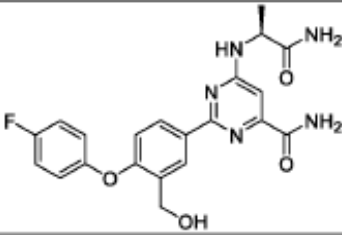
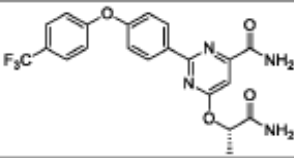
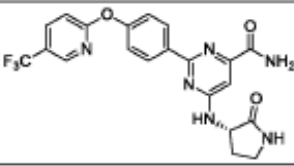
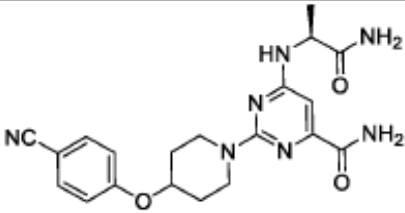
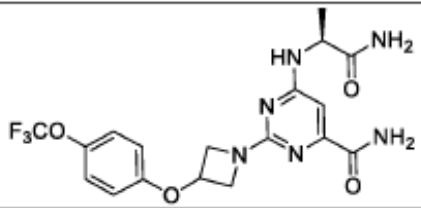
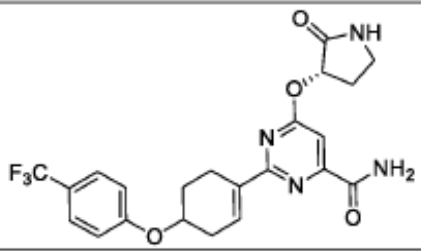
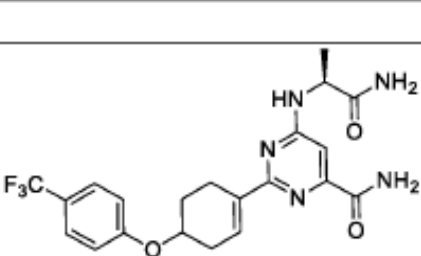
61	
62	
63	
64	
65*	
66	
67*	

68	
69	
70*	
71*	
72*	
73*	

74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	

82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	

96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

* Los compuestos indicados son compuestos de referencia

Los nombres químicos de los ejemplos de compuestos se proporcionan en la TABLA 3.

TABLA 3

Compuesto Ejemplo N.º	Nombre químico
1	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)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-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
4	(S)-6-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)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-il)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
9	6-((1-carbamoilciclobutil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
10	6-((1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
11	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
12	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
13	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
14	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
15	1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo
16	1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxilato de (S)-etilo
17	1-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)ciclopropancarboxilato de etilo
18	2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo
19	6-((3-amino-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
20	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
21	(R)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
22	6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
23	6-((4-amino-4-oxobutan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida

ES 2 643 235 T3

24	6-(3-carbamoilpiperidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
25	4-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)morfolin-3-carboxamida
26	4-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)morfolin-2-carboxamida
27	6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
28	ácido (S)-2-((6-carbamoil-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	(S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico
31	(S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxílico
32	2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo
33	ácido (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxílico
34	6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo
35	ácido (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico
36	(S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)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-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
39	2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo
40	ácido (S)-6-((1-carboxietil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)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-hidroxipropan-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-dihidroxi-propil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
47	6-((1,3-dihidroxi-propan-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-dihidroxi-pirrolidin-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)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
58	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((3-trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
59	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
60	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
61	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
62	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
63	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
64	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
65*	amida de ácido 6-((S)-1-carbamoil-etilamino)-2-(4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico
66	amida de ácido 6-((S)-1-carbamoil-etilamino)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-pirimidin-4-carboxílico
67*	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida
68	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(4-fluorofenoxi)piridin-4-il)pirimidin-4-carboxamida
69	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-carboxamida
70*	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida
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[inden-2,4'-piperidin]-r-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-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
92	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
93	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida
94	(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-((2-hidroxi)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
95	(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-morfolino-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida
96	5-(4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-carbamoilpirimidin-2-il)-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de (S)-metilo

97	(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-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)azetidín-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

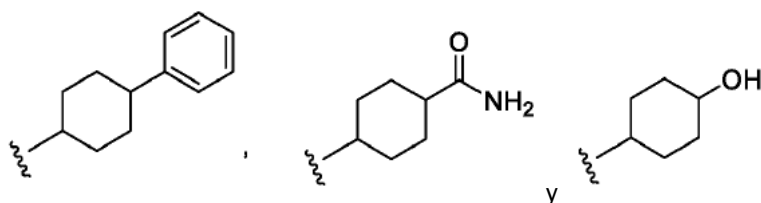
* Los compuestos indicados son compuestos de referencia.

A los fines de la presente descripción, el término “alquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificado que contiene uno a doce átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₁₂) o la cantidad de átomos de carbono designada (es decir, un alquilo C₁ como metilo, un alquilo C₂ como etilo, un alquilo C₃ como propilo o isopropilo, etc.). En una realización, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo se selecciona de un grupo alquilo C₂₋₄ lineal o ramificado. Los grupos alquilo C₁₋₁₀ no limitativos de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *ter*-butilo, iso-butilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares. Los grupos alquilo C₁₋₄ no limitativos de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *ter*-butilo e iso-butilo.

A los fines de la presente descripción, la expresión “alquilo opcionalmente sustituido” usado por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el alquilo como se definió con anterioridad no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de nitro, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, 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 grupos alquilo opcionalmente sustituidos no limitativos de ejemplo incluyen -CH₂CH₂NO₂, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂COPh, -CH₂C₆H₁₁, y similares.

A los fines de la presente descripción, el término “cicloalquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a hidrocarburos alifáticos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (que contienen uno o dos enlaces dobles) que contienen uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂) o la cantidad de carbonos designados. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene dos anillos. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene un anillo. En otra realización, el grupo cicloalquilo se selecciona de un grupo cicloalquilo C₃₋₈. En otra realización, el grupo cicloalquilo se selecciona de un grupo cicloalquilo C₃₋₆. Los grupos cicloalquilo no limitativos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbomilo, decalina, adamantilo, ciclohexenilo, y similares.

A los fines de la presente descripción, la expresión “cicloalquilo opcionalmente sustituido” usado por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el cicloalquilo como se definió con anterioridad no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, 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 grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos no limitativos de ejemplo incluyen:



5 A los fines de la presente descripción, el término “cicloalqueno” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo cicloalquilo parcialmente insaturado como se definió con anterioridad. En una realización, el cicloalqueno tiene un enlace doble de carbono-carbono. En otra realización, el grupo cicloalqueno se selecciona de un grupo cicloalqueno C₄₋₈. Los grupos cicloalqueno de ejemplo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

10 A los fines de la presente descripción, la expresión “cicloalqueno opcionalmente sustituido” usado por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el cicloalqueno como se definió con anterioridad no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, monohidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, 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 cicloalqueno opcionalmente sustituido está sustituido con un sustituyente. En otra realización, el cicloalqueno no está sustituido.

20 A los fines de la presente descripción, el término “alqueno” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se definió con anterioridad que contiene un, dos o tres enlaces dobles de carbono-carbono. En una realización, el grupo alqueno se selecciona de un grupo alqueno C₂₋₆. En otra realización, el grupo alqueno se selecciona de un grupo alqueno C₂₋₄. Los grupos alqueno no limitativos de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, sec-butenilo, pentenilo y hexenilo.

25 A los fines de la presente descripción, la expresión “alqueno opcionalmente sustituido” como se usa en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el alqueno como se definió con anterioridad no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo o heterociclo.

30 A los fines de la presente descripción, el término “alquino” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo como se definió con anterioridad que contiene uno a tres enlaces triples de carbono-carbono. En una realización, el alquino tiene un enlace triple de carbono-carbono. En una realización, el grupo alquino se selecciona de un grupo alquino C₂₋₆. En otra realización, el grupo alquino se selecciona de un grupo alquino C₂₋₄. Los grupos alquino no limitativos de ejemplo incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo y hexinilo.

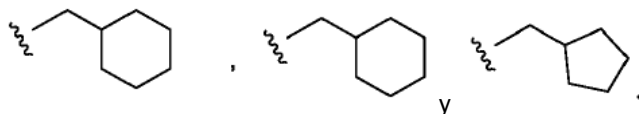
35 A los fines de la presente descripción, la expresión “alquino opcionalmente sustituido” como se usa en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el alquino como se definió con anterioridad no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo o heterociclo.

40 A los fines de la presente descripción, el término “haloalquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o varios 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 haloalquilo se selecciona de un grupo haloalquilo C₁₋₄. Los grupos haloalquilo no limitativos de ejemplo incluyen 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.

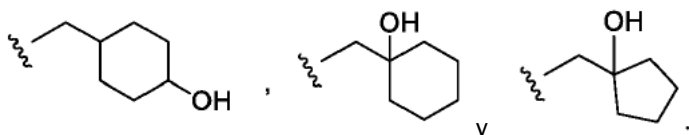
45 A los fines de la presente descripción, el término “hidroxialquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o varios, por ejemplo, uno, dos o tres grupos hidroxilo. En una realización, el grupo hidroxialquilo es un grupo monohidroxialquilo, es 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 selecciona de un grupo hidroxialquilo C₁₋₄. Los grupos hidroxialquilo no limitativos de ejemplo incluyen grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo, tales como 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 50 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo.

A los fines de la presente descripción, el término “(cicloalquil)alquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se

refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido. Los grupos (cicloalquil)alquilo no limitativos de ejemplo incluyen:



5 A los fines de la presente descripción, el término “hidroxi(cicloalquil)alquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo (cicloalquil)alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo. El o los grupos hidroxilo pueden estar en cualquier posición disponible. Los grupos hidroxi(cicloalquil)alquilo no limitativos de ejemplo incluyen:



10 A los fines de la presente descripción, el término “alcoxi” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o alquino opcionalmente sustituido unido con un átomo de oxígeno terminal. En una realización, el grupo alcoxi se selecciona de un grupo alcoxi C₁₋₄. En otra realización, el grupo alcoxi se selecciona de un alquilo C₁₋₄ unido con un átomo de oxígeno terminal, por ejemplo, metoxi, etoxi y *ter*-butoxi.

15 A los fines de la presente descripción, el término “alquiltio” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un átomo de azufre sustituido con un grupo alquilo opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo alquiltio se selecciona de un grupo alquil C₁₋₄-tio. Los grupos alquiltio no limitativos de ejemplo incluyen -SCH₃ y -SCH₂CH₃.

20 A los fines de la presente descripción, el término “alcoxialquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo no limitativos de ejemplo incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, etoxibutilo, propoximetilo, iso-propoximetilo, propoxietilo, propoxipropilo, butoximetilo, *ter*-butoximetilo, isobutoximetilo, *sec*-butoximetilo y pentiloximetilo.

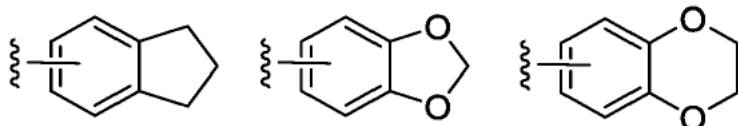
25 A los fines de la presente descripción, el término “heteroalquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene 1 a 10 átomos de carbono y al menos dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de O, N o S, en donde: 1) los átomos de nitrógeno y átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados; y/o 2) los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los heteroátomos se pueden ubicar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en una posición en la que el grupo heteroalquilo está unido con el resto de la molécula. En una realización, el grupo heteroalquilo contiene dos átomos de oxígeno. Los grupos heteroalquilo no limitativos de ejemplo incluyen -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₂CH₂OCH₂, -OCH₂CH₂NH₂ y -NHCH₂CH₂N(H)CH₃.

30 A los fines de la presente descripción, el término “haloalcoxi” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un haloalquilo unido con un átomo de oxígeno terminal. Los grupos haloalcoxi no limitativos de ejemplo incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

35 A los fines de la presente descripción, el término “arilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de seis a catorce átomos de carbono (es decir, arilo C₆-C₁₄). Los grupos arilo no limitativos de ejemplo incluyen grupos fenilo (abreviado como “Ph”), naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azulenilo, bifenilo, bifenilenilo y fluorenilo. En una realización, el grupo arilo se selecciona de fenilo o naftilo.

40 A los fines de la presente descripción, la expresión “arilo opcionalmente sustituido” como se usa en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el arilo como se definió con anterioridad no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, 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 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 grupos arilo sustituidos no limitativos de ejemplo incluyen 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorfenilo, 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 3-fluorfenilo, 3-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorfenilo, 4-clorofenilo, 2,6-di-fluorfenilo,

2,6-di-clorofenilo, 2-metilo, 3-metoxifenilo, 2-etilo, 3-metoxifenilo, 3,4-di-metoxifenilo, 3,5-di-fluorofenilo, 3,5-di-metilfenilo, 3,5-dimetoxi, 4-metilfenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo y 3-cloro-4-fluorofenilo. La expresión arilo opcionalmente sustituido significa que incluye grupos que tienen anillo cicloalquilo fusionado opcionalmente sustituido y anillo heterociclo fusionado opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen



5

A los fines de la presente descripción, el término “ariloxi” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un arilo opcionalmente sustituido unido con un átomo de oxígeno terminal. Un grupo ariloxi no limitativo de ejemplo es PhO-.

10 A los fines de la presente descripción, el término “aralquiloxi” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo aralquilo unido con un átomo de oxígeno terminal. Un grupo aralquiloxi no limitativo de ejemplo es PhCH₂O-.

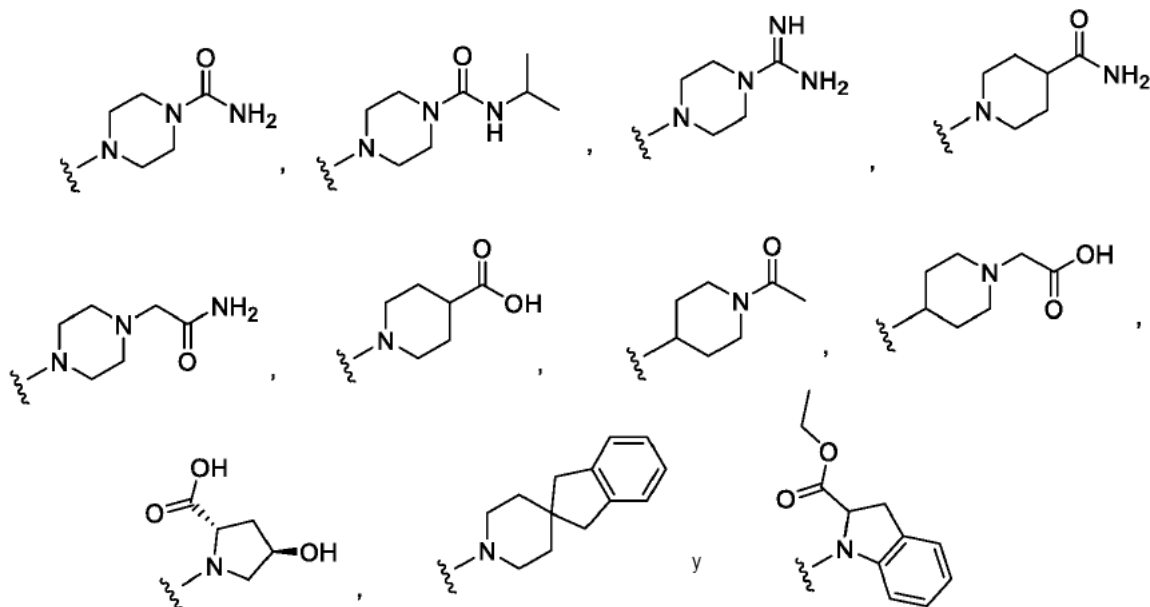
A los fines de la presente descripción, el término “heteroarilo” o “heteroaromático” se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que tienen 5 a 14 átomos de anillo (es decir, heteroarilo C₅-C₁₄) y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, el heteroarilo tiene tres heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo tiene dos heteroátomos. En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo C₅. En otra realización, el heteroarilo es un heteroarilo C₆. Los grupos heteroarilo no limitativos de ejemplo incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo. En una realización, el heteroarilo se selecciona de tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (por ejemplo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, 2H-imidazol-2-ilo y 2H-imidazol-4-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo) e isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo). El término “heteroarilo” también pretende incluir posibles N-óxidos. Los N-óxidos de ejemplo incluyen piridil N-óxido y similares.

30 A los fines de la presente descripción, la expresión “heteroarilo opcionalmente sustituido” usado por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el heteroarilo como se definió con anterioridad no está sustituido o está sustituido con uno a cuatro sustituyentes, por ejemplo, uno o dos sustituyentes, seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, 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 heteroarilo opcionalmente sustituido es un piridilo opcionalmente sustituido, es decir, 2-, 3- o 4-piridilo. Cualquier átomo de carbono o nitrógeno asequible puede estar sustituido. En otra realización, el heteroarilo opcionalmente sustituido es un indol opcionalmente sustituido.

45 A los fines de la presente descripción, el término “heterociclo” o “heterociclo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (por ejemplo, que contienen uno o dos enlaces dobles) que contienen uno, dos o tres anillos que tienen de tres a catorce miembros del anillo (es decir, un heterociclo de 3 a 14 miembros) y al menos un heteroátomo. Cada heteroátomo se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en oxígeno, azufre que incluye sulfóxido y sulfona, y/o átomos de nitrógeno, que se pueden cuaternizar. El término “heterociclo” pretende incluir grupos ureído cíclicos tales como 2-imidazolidinona y grupos amida cíclicos tales como β-lactama, γ-lactama, δ-lactama y ε-lactama. El término “heterociclo” también pretende incluir grupos que tienen grupos arilo fusionados opcionalmente sustituidos, por ejemplo, indolinilo. En una realización, el grupo heterociclo se selecciona de un grupo cíclico de 5 ó 6 miembros que contiene un anillo y uno o dos átomos de oxígeno y/o átomos de nitrógeno. El heterociclo se puede ligar opcionalmente con el resto de la molécula a través de un átomo de carbono o de nitrógeno. Los grupos heterociclo no limitativos de ejemplo incluyen 2-imidazolidinona, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo e indolinilo.

55 A los fines de la presente descripción, la expresión “heterociclo opcionalmente sustituido” como se usa en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo significa que el heterociclo como se definió con anterioridad no está sustituido o está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxilo,

- 5 amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, 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 se puede producir en cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno asequible y puede formar un espirociclo. Los grupos heterociclo opcionalmente sustituido no limitativos de ejemplo incluyen:



- 10 A los fines de la presente descripción, el término “amino” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NH_2$.

A los fines de la presente descripción, el término “alquilamino” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NHR^{15}$, en donde R^{15} es alquilo.

- 15 A los fines de la presente descripción, el término “dialquilamino” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NR^{16a}R^{16b}$, en donde R^{16a} y R^{16b} son cada uno, de modo independiente, alquilo o R^{16a} y R^{16b} se toman juntos para formar un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros.

A los fines de la presente descripción, el término “hidroxialquilamino” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NHR^{17}$, en donde R^{17} es hidroxialquilo.

A los fines de la presente descripción, el término “arilamino” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NR^{18a}R^{18b}$, en donde R^{18a} es arilo opcionalmente sustituido y R^{18b} es hidrógeno o alquilo.

- 20 A los fines de la presente descripción, el término “cicloalquilamino” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NR^{19a}R^{19b}$, en donde R^{19a} es cicloalquilo opcionalmente sustituido y R^{19b} es hidrógeno o alquilo.

A los fines de la presente descripción, el término “heteroarilamino” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NR^{20a}R^{20b}$, en donde R^{20a} es heteroarilo opcionalmente sustituido y R^{20b} es hidrógeno o alquilo.

- 25 A los fines de la presente descripción, el término “heterocicloamino” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a $-NR^{21a}R^{21b}$, en donde R^{21a} es heterociclo opcionalmente sustituido y R^{21b} es hidrógeno o alquilo.

A los fines de la presente descripción, el término “(amino)alquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino. Los grupos aminoalquilo no limitativos de ejemplo incluyen $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, y similares.

- 30 A los fines de la presente descripción, el término “diaminoalquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con dos grupos amino. El diaminoalquilo no limitativo de ejemplo incluye $-CH_2CH(NH_2)CH_2CH_2NH_2$.

A los fines de la presente descripción, el término “(alquilamino)alquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilamino sustituido con grupo alquilo. Un grupo (alquilamino)alquilo no limitativo de ejemplo es $-CH_2CH_2N(H)CH_3$.

A los fines de la presente descripción, el término “(dialquilamino)alquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo dialquilamino. El grupo (dialquilamino)alquilo no limitativo de ejemplo es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

5 A los fines de la presente descripción, el término “(ciano)alquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o varios grupos ciano, por ejemplo, $-\text{CN}$. Los grupos (ciano)alquilo no limitativos de ejemplo incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$.

10 A los fines de la presente descripción, el término “carboxamido” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24a}\text{R}^{24b}$, en donde R^{24a} y R^{24b} son cada uno, de modo independiente, 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 unidos forman un grupo heterociclo de 3 a 8 miembros. En una realización, R^{24a} y R^{24b} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido. Los grupos carboxamido no limitativos de ejemplo incluyen $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ y $\text{CON}(\text{H})\text{Ph}$.

15 A los fines de la presente descripción, el término “(carboxamido)alquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo con un grupo carboxamido. Los grupos (carboxamido)alquilo no limitativos de ejemplo incluyen $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{H})\text{CH}_3-\text{CONH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{H})\text{CH}_3$.

20 A los fines de la presente descripción, el término “sulfonamido” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-\text{SO}_2\text{NR}^{23a}\text{R}^{23b}$, en donde R^{23a} y R^{23b} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido o R^{23a} y R^{23b} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclo de 3 a 8 miembros. Los grupos sulfonamido no limitativos de ejemplo incluyen $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ y $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$.

A los fines de la presente descripción, el término “alquilcarbonilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo, es decir, $-\text{C}(=\text{O})-$, sustituido con un grupo alquilo. El grupo alquilcarbonilo no limitativo de ejemplo es $-\text{COCH}_3$.

25 A los fines de la presente descripción, el término “arilcarbonilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo, es decir, $-\text{C}(=\text{O})-$, sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido. El grupo arilcarbonilo no limitativo de ejemplo es $-\text{COPh}$.

A los fines de la presente descripción, el término “alquilsulfonilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo sulfonilo, es decir, $-\text{SO}_2-$, sustituido con cualquiera de los grupos alquilo opcionalmente sustituidos antes mencionados. Un grupo alquilsulfonilo no limitativo de ejemplo es $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

30 A los fines de la presente descripción, el término “arilsulfonilo” usado por sí mismo como parte de otro grupo se refiere a un grupo sulfonilo, es decir, $-\text{SO}_2-$, sustituido con cualquiera de los grupos arilo opcionalmente sustituidos antes mencionados. Un grupo arilsulfonilo no limitativo de ejemplo es $-\text{SO}_2\text{Ph}$.

A los fines de la presente descripción, el término “mercaptoalquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo antes mencionados sustituidos con un grupo $-\text{SH}$.

35 A los fines de la presente descripción, el término “carboxi” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-\text{COOH}$.

A los fines de la presente descripción, el término “carboxialquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos alquilo antes mencionados sustituidos con un $-\text{COOH}$. Un grupo carboxialquilo no limitativo de ejemplo es $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.

40 A los fines de la presente descripción, el término “alcoxicarbonilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo carbonilo, es decir, $-\text{C}(=\text{O})-$, sustituido con un grupo alcoxi. Los grupos alcoxicarbonilo no limitativos de ejemplo son $-\text{CO}_2\text{Me}$ y $-\text{CO}_2\text{Et}$.

45 A los fines de la presente descripción, el término “aralquilo” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo opcionalmente sustituidos. En una realización, el grupo aralquilo es un alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido. Los grupos aralquilo no limitativos de ejemplo incluyen bencilo, fenetilo, $-\text{CHPh}_2$ y $-\text{CH}(\text{4-F-Ph})_2$.

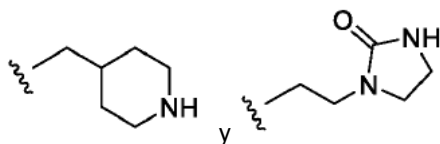
50 A los fines de la presente descripción, el término “ureído” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-\text{NR}^{22a}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{22b}\text{R}^{22c}$, en donde R^{22a} es hidrógeno, alquilo o arilo opcionalmente sustituido y R^{22b} y R^{22c} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo o arilo opcionalmente sustituido, o R^{22b} y R^{22c} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclo de 4 a 8 miembros. Los grupos ureído no limitativos de ejemplo incluyen $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ y $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHCH}_3$.

A los fines de la presente descripción, el término “guanidino” usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-\text{NR}^{25a}-\text{C}(=\text{NR}^{26})-\text{NR}^{25b}\text{R}^{25c}$, en donde R^{25a} , R^{25b} y R^{25c} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, alquilo o arilo opcionalmente sustituido y R^{26} es hidrógeno, alquilo, ciano, alquilsulfonilo,

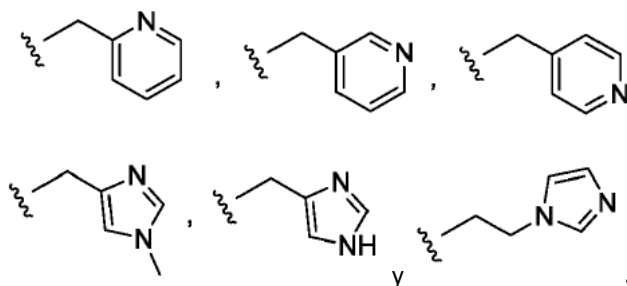
alquilcarbonilo, carboxamido o sulfonamido. Los grupos guanidino no limitativos de ejemplo incluyen $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}=\text{NCN})-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}=\text{NH})-\text{NHCH}_3$, y similares.

A los fines de la presente descripción, el término "azido" usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de la fórmula $-\text{N}_3$.

- 5 A los fines de la presente descripción, el término "(heterociclo)alquilo" usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclo opcionalmente sustituidos. En una realización, el (heterociclo)alquilo es un alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo heterociclo opcionalmente sustituido. Los grupos (heterociclo)alquilo no limitativos de ejemplo incluyen:



- 10 A los fines de la presente descripción, el término "(heteroaril)alquilo" usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heteroarilo opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo (heteroaril)alquilo es un alquilo C_{1-4} sustituido con un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Los grupos (heteroaril)alquilo no limitativos de ejemplo incluyen:



- 15 A los fines de la presente descripción, el término "alquilcarbonilamino" usado por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido con un amino. El grupo alquilcarbonilamino no limitativo de ejemplo es $-\text{NHCOCH}_3$.

- 20 La presente descripción abarca los profármacos de cualquiera de los compuestos descriptos. Como se usan en la presente, se consideran profármacos cualquiera de los portadores unidos covalentemente que liberan el fármaco original activo in vivo. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de compuestos de la invención que serán fácilmente convertibles in vivo, por ejemplo, al ser metabolizados, en el compuesto de la invención requerido. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985); "Drug and Enzyme Targeting, Part A," K. Widder *et al.* eds., Vol. 112 en *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs," Chapter 5 (pp. 113-191) en 4 *Textbook of Drug Design and Development*, P. Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard eds., Harwood Academia Publishers (1991); Bundgaard *et al.*, *Adv. Drug Delivery Revs.* 5:1-38 (1992); Bundgaard *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285 (1988); y Kakeya *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 32:692 (1984). Los ejemplos no limitantes de profármacos incluyen ésteres o amidas de compuestos de la invención que tienen hidroxialquilo o aminoalquilo como sustituyente, y estos se pueden preparar mediante la reacción de tales compuestos originales con anhídridos tales como anhídrido succínico.

- La presente descripción abarca cualquiera de los compuestos de la invención que están marcados isotópicamente (es decir, radiomarcados) al tener uno o más átomos sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que se pueden ser incorporar en los compuestos descriptos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente, por ejemplo, ^3H , ^{11}C , y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar mediante los métodos conocidos en la técnica.

- La presente descripción abarca los compuestos de la invención radiomarcados con ^3H , ^{11}C , y ^{14}C y el uso de cualquiera de tales compuestos como radioligandos por su capacidad para unirse al canal de sodio. Por ejemplo, un uso de los compuestos marcados de la presente descripción es la caracterización de la unión específica al receptor. Otro uso de un compuesto de la invención marcado es una alternativa a los ensayos con animales para evaluar las relaciones de estructura-actividad. Por ejemplo, el ensayo de receptor se puede realizar a una concentración fija de un compuesto de la invención marcado y a concentraciones crecientes de un compuesto de ensayo en un ensayo de competición. Por ejemplo, se puede preparar un compuesto de la invención tritado mediante la introducción de tritio en el compuesto particular, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método 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. Otros métodos adecuados para preparar compuestos tritiosos se pueden encontrar en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A)*, Chapter 6 (1987). Los compuestos marcados con ^{14}C se pueden preparar empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C .

Algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos y en consecuencia pueden producir enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente descripción se considera que abarca el uso de todas estas formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y sus mezclas. Los enantiómeros individuales se pueden separar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica a la vista de la presente descripción. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique lo contrario, se considera que incluyen ambos isómeros geométricos E y Z. Se considera que todos los tautómeros se incluyen también en la presente descripción.

Como se usa en la presente, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solamente 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" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen especular y por lo tanto es ópticamente activa donde el enantiómero gira el plano de luz polarizada en una dirección y su compuesto de imagen especular hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término racémico se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y cuya mezcla es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o reducción de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Los términos "un" y "una" se refieren a uno o más.

El término "tratar", "que trata" o "tratamiento" se considera que abarca la administración a un sujeto de un compuesto de la presente descripción con el propósito de mejorar o curar, incluyendo el tratamiento preventivo y paliativo. En una realización, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" se considera que abarca la administración a un sujeto de un compuesto de la presente descripción con el propósito de mejorar o curar.

El término "aproximadamente", tal como se usa en la presente en conexión con una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales en esa cantidad medida, como es esperado por el profesional experto que realiza la medición y que ejerce un nivel de cuidado proporcional al objetivo de medición y la precisión del equipo de medición.

La presente descripción abarca la preparación y uso de sales de los compuestos de la invención, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N, N'-dibenciletildiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

Las sales de adición de ácido se pueden formar mediante la mezcla de una solución del compuesto de la invención 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 se pueden formar mediante la mezcla de una solución del compuesto de la presente descripción 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 descripción abarca la preparación y el uso de solvatos de compuestos de la invención. Los solvatos típicamente no alteran significativamente la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos, y como tales pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término "solvato" como se usa en la presente es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente invención con una molécula de solvente tal como, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato, donde la relación de molécula de solvente a compuesto de la presente descripción es de aproximadamente 2: 1, aproximadamente 1: 1 o aproximadamente 1: 2, respectivamente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, que incluyen los enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se puede aislar, tal como cuando una o más moléculas de solvente se incorporan en la red cristalina de un sólido cristalino. Por lo tanto, "solvato" abarca tanto solvato en fase de solución como solvatos aislables. Los compuestos de la invención pueden estar presentes como formas solvatadas con un solvente

farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol, y similares, y se considera que la descripción incluye tanto formas solvatadas como no solvatadas de los compuestos de la invención. Un tipo de solvato es un hidrato. Un "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos en los que la molécula de solvente es agua. Los solvatos normalmente pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Ver, 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. Una preparación similar de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares se describe en E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1) Article 12 (2004), y A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.* 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, de preparación de un solvato puede implicar disolver un compuesto de la invención en un solvente deseado (orgánico, agua o una mezcla de estos) a temperaturas por encima de 20 °C a aproximadamente 25 °C, luego se enfría a la solución a una velocidad suficiente para formar cristales, y se aíslan los cristales por métodos conocidos, por ejemplo, filtración. Se pueden usar técnicas analíticas tales como espectroscopia infrarroja para confirmar la presencia del solvente en un cristal del solvato.

Debido a que los compuestos de la invención son bloqueantes de los canales de sodio (Na⁺), numerosas enfermedades y afecciones mediadas por el flujo de ion sodio se pueden tratar mediante el empleo de estos compuestos. La presente descripción en consecuencia se dirige generalmente a un método para el tratamiento de un trastorno que responde al bloqueo de los canales de sodio en un animal que sufre de, o está en riesgo de sufrir de, dicho trastorno, dicho método que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención.

La presente descripción también se dirige a un método de modulación de los canales de sodio en un animal que lo necesita, dicho método comprende administrar al animal una cantidad eficaz la modulación de al menos un compuesto de la invención.

Más específicamente, la presente descripción proporciona un método de tratamiento de accidente cerebrovascular, daño neuronal resultante de un traumatismo craneal, epilepsia, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye, pero sin limitación dolor neuropático, dolor posoperatorio, y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico), un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Parkinson), migraña, depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, o arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local. En una realización, la descripción proporciona un método de tratamiento de 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 es (por ejemplo, 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 método de tratamiento requiere administrar a un animal que necesita tal tratamiento una cantidad de un compuesto de la invención que es terapéuticamente efectivo en la obtención de dicho tratamiento. En una realización, la cantidad de tal compuesto es la cantidad que es efectiva para bloquear los canales de sodio *in vitro*. En una realización, la cantidad de tal compuesto es la cantidad que es efectiva para bloquear los canales de sodio *in vivo*.

El dolor crónico incluye, pero sin limitación, dolor inflamatorio, dolor postoperatorio, dolor del cáncer, dolor de la osteoartritis asociado con 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 quemante y otras formas de neuralgia neuropática, y síndromes de dolor idiopático.

El dolor somático crónico generalmente resulta de respuestas inflamatorias a lesiones tisulares tales como compresión de nervios, 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 la lesión tisular o la presencia de sustancias extrañas (Levine, *Inflammatory Pain*, *En: Textbook of Pain*, Wall and Melzack eds., 3rd ed., 1994). La inflamación ocurre a menudo en el sitio del tejido dañado, del material extraño, y contribuye al proceso de la reparación y de la curación del tejido. Los signos cardinales de la inflamación incluyen eritema (enrojecimiento), calor, edema (inflamación), dolor y pérdida de función (*ibid.*). La mayoría de los pacientes con dolor inflamatorio no experimentan dolor continuamente, sino más bien experimentan dolor intenso cuando el sitio inflamado se mueve o se toca. El dolor inflamatorio incluye, pero sin limitación, el que se asocia con osteoartritis y artritis reumatoide.

Dolor crónico neuropático es un estado patológico heterogéneo con una etiología poco clara. En el dolor crónico neuropático, el dolor puede ser mediado por múltiples mecanismos. Este tipo de dolor generalmente surge de una lesión en el tejido nervioso periférico o central. Los síndromes incluyen dolor asociado con lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, neuralgia pos-herpética, neuralgia del trigémino, dolor fantasma, causalgia, distrofia simpática refleja y dolor lumbar. El dolor crónico es distinto al dolor agudo en que los pacientes sufren las sensaciones dolorosas anormales que se pueden describir como dolor espontáneo, dolor quemante superficial continuo y dolor profundo. El

dolor puede ser provocado por calor, frío y mecano-hiperalgesia o por calor, frío, o mecanoalodinia.

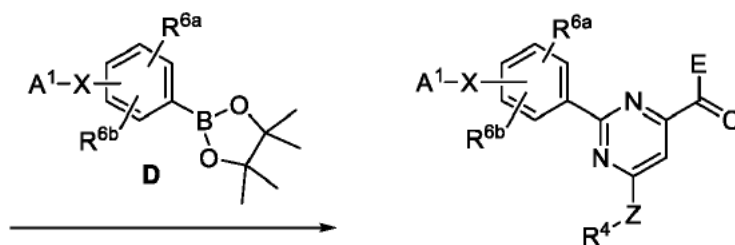
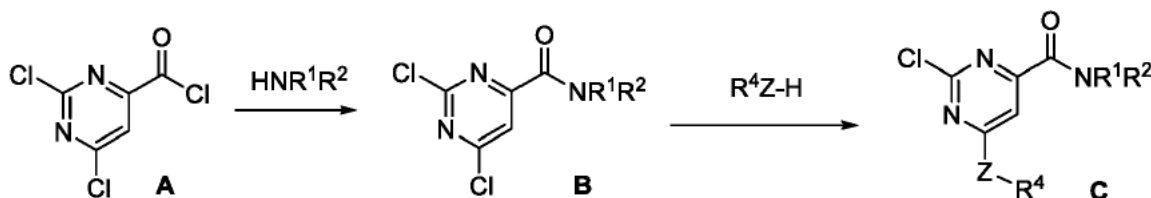
El dolor neuropático puede ser causado por una lesión o infección de los nervios sensoriales periféricos. Incluye, pero sin limitación, dolor por trauma de nervio periférico, infección por virus herpes, diabetes mellitus, causalgia, avulsión del plexo, neuroma, amputación de miembros y vasculitis. El dolor neuropático también es causado por el daño nervioso del alcoholismo crónico, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, hipotiroidismo, uremia, o deficiencias de vitaminas. El accidente cerebrovascular (espinal o cerebral) y la lesión de la médula espinal también pueden inducir dolor neuropático. El dolor neuropático relacionado con el cáncer proviene de la compresión del crecimiento tumoral de nervios adyacentes, cerebro, o médula espinal. Además, los tratamientos contra el cáncer, que incluyen quimioterapia y radioterapia, también pueden causar 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 descripción también se dirige al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que responde al bloqueo de canales de sodio (por ejemplo, cualquiera de los trastornos listados anteriormente) en un animal que sufre de dicho trastorno.

Síntesis general de compuestos

Los compuestos de la invención se preparan usando métodos conocidos por los expertos en la técnica en vista de esta descripción. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula II se pueden preparar de acuerdo con el esquema general 1.

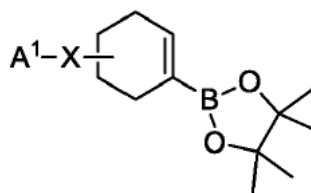
Esquema general 1



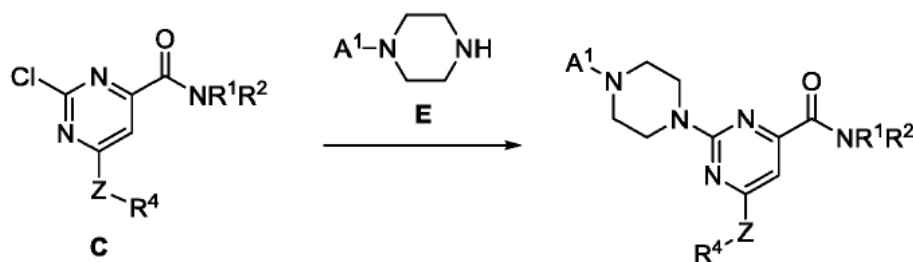
fórmula II

(en donde W^1 y W^2 son N y W^3 es CH)

Brevemente, el cloruro de 2,6-dicloropirimidin-4-carbonilo (compuesto A) se hace reaccionar con una amina, HNR^1R^2 , para dar una 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida, compuesto B. El compuesto B se hace reaccionar con R^4Z-H , por ejemplo, 2-aminopropanoato de (S)-metilo, (S)-2-aminopropanamida, 3-amino-2-hidroxiopropanoato de (S)-metilo, 2-hidroxiopropanoato de (S)-etilo, para dar el compuesto C. El compuesto C se hace reaccionar con un dioxaborolano (compuesto D) para dar un compuesto que tiene la fórmula II, en donde W^1 y W^2 son N y W^3 es CH. Los compuestos de la fórmula II, en donde W^1 y W^3 son N y W^2 es CH se preparan de modo similar a partir del cloruro de 4,6-dicloropirimidin-2-carbonilo y los compuestos de la fórmula II, en donde W^2 y W^3 son N y W^1 es CH se preparan de modo similar a partir de cloruro de 2,4-dicloropirimidin-6-carbonilo. Los compuestos de la fórmula II, en donde A^2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloalqueno opcionalmente sustituido, se preparan de modo similar a partir del dioxaborolano apropiado, por ejemplo,



Los compuestos de la fórmula VIII se pueden preparar de acuerdo con el esquema general 2:

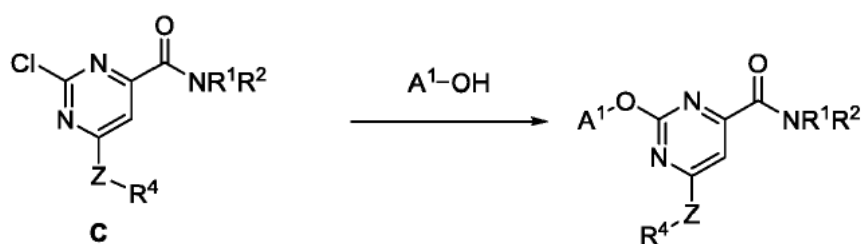


fórmula VIII

(en donde W^1 y W^2 son N y W^3 es CH)

- 5 Brevemente, el compuesto C (ver el esquema general 1) se hace reaccionar con el compuesto E para dar un compuesto que tiene la fórmula VIII, en donde W^1 y W^2 son N y W^3 es CH.

Los compuestos de la fórmula IX se pueden preparar de acuerdo con el esquema general 3:



fórmula IX

(en donde W^1 y W^2 son N, W^3 es CH y X es O)

Brevemente, el compuesto C (ver el esquema general 1) se hace reaccionar con A^1OH para dar un compuesto que tiene la fórmula IX, en donde W^1 y W^2 son N, W^3 es CH y X es O.

Análisis de compuestos

- 15 Los compuestos de la invención se evaluaron mediante los ensayos de movilización de sodio y/o electrofisiológicos para la actividad bloqueante del canal de sodio. Un aspecto de la presente descripción se basa en el uso de los compuestos de la invención como bloqueantes del canal de sodio. Sobre la base de esta propiedad, los compuestos de la invención se consideran útiles en el tratamiento de una afección o trastorno que responde al bloqueo de los canales de ion sodio, por ejemplo, accidente cerebrovascular, daño neuronal resultante de un 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, retraso mental, autismo, un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Parkinson), depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento, arritmia cardíaca, o proporcionar anestesia local. También se espera que los compuestos de la invención sean efectivos en el tratamiento del dolor, por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, que incluye pero sin limitación, dolor neuropático, dolor posoperatorio, y dolor inflamatorio, o dolor quirúrgico.

- Más específicamente, la presente descripción se dirige a los compuestos de la invención que son bloqueantes de canales de sodio. De acuerdo con la presente descripción, los compuestos que tienen propiedades de bloqueo de los canales de sodio útiles exhiben una IC_{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 μM o menos, por ejemplo, aproximadamente 50 μM o menos, aproximadamente 25 μM o menos, aproximadamente 10 μM o menos, aproximadamente 5 μM o menos, o aproximadamente 1 μM o menos, en los ensayos de movilización de sodio y/o electrofisiológicos. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben una IC_{50} para $Na_v1.7$ de 100 μM o menos, aproximadamente 50 μM o menos, aproximadamente 25 μM o menos, aproximadamente 10 μM o menos, aproximadamente 5 μM o menos, aproximadamente 1 μM o menos, aproximadamente 0,5 μM o menos, aproximadamente 0,1 μM o menos, aproximadamente 0,05 μM o menos, o aproximadamente 0,01 μM o menos. Los compuestos de la invención se pueden analizar para determinar su actividad

de bloqueo del canal de Na⁺ usando métodos conocidos en la técnica y por los siguientes ensayos de imágenes por fluorescencia y electrofisiológicos in vitro y/o ensayos in vivo.

5 En una realización, los compuestos de la invención demuestran sustancialmente ninguna penetración a través de la barrera hematoencefálica del SNC en un mamífero. Tales compuestos se denominan “restringidos periféricamente” como un medio para designar su selectividad tisular PNS versus SNC.

10 En una realización, la relación de concentración de PNS:CNS de un compuesto de la invención restringido periféricamente es 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 5,000:1, aproximadamente 10,000:1, o más. Los compuestos de la invención se pueden analizar su capacidad para penetrar en el sistema nervioso central usando métodos in vitro e in vivo conocidos en la técnica.

Protocolos de ensayo *in vitro*

Ensayos FLIPR[®]

15 *Línea celular Na_v1.7 recombinante:* Se realizaron 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 (número de acceso NM 002977). La línea celular fue proporcionada por investigadores de la Universidad de Yale (Cummins y col., *J. Neurosci.* 18 (23): 9607 - 9619 (1998)). Para la selección dominante de los clones que expresan Na_v1.7, el plásmido de expresión coexpresó el gen de resistencia a la neomicina. La línea celular se construyó en la línea de células de riñón embrionario humano, HEK293, bajo la influencia del promotor tardío mayor de CMV, y los clones estables se seleccionaron usando clonación de dilución limitante y selección de antibióticos usando el análogo de neomicina G418. Las subunidades beta y gamma recombinantes no se introdujeron en esta línea celular. También se pueden usar líneas celulares adicionales que expresan Na_v1.7 recombinante clonado de otras especies, solas o en combinación con varias subunidades beta, subunidades gamma o chaperonas.

25 *Líneas celulares no recombinantes que expresan Na_v1.7 no recombinantes:* Alternativamente, se pueden realizar ensayos in vitro en una línea celular que expresa Na_v1.7 nativo, no recombinante, tal como la línea celular híbrida ND7/23 de ganglio de raíz dorsal de rata de neuroblastoma X de ratón ND7 (DRG), disponible en European Cell Culture Collection (Catálogo N.º 92090903, Salisbury, Wiltshire, Reino Unido). Los ensayos también se pueden realizar en otras líneas celulares que expresan Na_v1.7 nativo, no recombinante, de varias especies, o en cultivos de neuronas sensoriales frescas o conservadas, tales como células del ganglio de la raíz dorsal (DRG), aisladas de diversas especies. También pueden realizarse pruebas primarias o contra-pruebas de otros canales de sodio activados por voltaje, y las líneas celulares se pueden construir usando métodos conocidos en la técnica, adquiridos de colaboradores o establecimientos comerciales, y pueden expresar canales recombinantes o nativos. La contra-prueba principal es para uno de los canales neuronales centrales de sodio, Na_v1.2 (rBIIa), expresado en células huésped HEK293 (Ilyin *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 144:801-812 (2005)). El perfil farmacológico para estas contra-pruebas se lleva a cabo en condiciones similares a las de los ensayos Na_v1.7 primarios o alternativos descritos a continuación.

40 *Mantenimiento celular:* A menos que se indique lo contrario, se adquirieron reactivos de cultivo celular de Mediatech de Herndon, VA. Las células Na_v1.7/HEK293 recombinantes se cultivaron de forma rutinaria en medio de crecimiento que consistía en el medio esencial mínimo de Dulbecco que contiene suero bovino fetal 10% (FBS, Hyclone, Thermo Fisher Scientific, Logan, UT), 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin, L-glutamina 2-4 mM y 500 mg/ml de G418. Para líneas celulares naturales no recombinantes, se omitió el antibiótico selectivo y se pueden aplicar formulaciones de medios adicionales según sea necesario.

45 *Tampón de ensayo:* El tampón de ensayo se formuló mediante la eliminación de 120 ml de un frasco de 1 litro de dH₂O fresca y estéril (Mediatech, Herndon, VA) y la adición de 100 ml de HBSS 10X que no contenía Ca⁺⁺ o Mg⁺⁺ (Gibco, Invitrogen, Grand Island, NY) seguido de 20 ml de Hepes 1,0 M, pH 7,3 (Fisher Scientific, BP299 - 100). El tampón final consiste en Hepes 20 mM, pH 7,3, CaCl₂ 1,261 mM, MgCl₂ 0,493 mM, Mg(SO)₄ 0,407 mM, KCl 5,33 mM, KH₂PO₄ 0,441 mM, NaCl 137 mM, Na₂HPO₄ 0,336 mM y D-glucosa 0,556 mM (Hanks *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 71:196 (1949)), y la formulación simple era típicamente el tampón básico durante todo el ensayo (es decir, todas las etapas de lavado y adición).

50 *Colorante verde AM Na⁺ CoroNaTM para el ensayo de fluorescencia primario:* El indicador de fluorescencia usado en el ensayo de fluorescencia primaria fue la versión de penetración celular de verde CoroNaTM (Invitrogen, Molecular Probes, Eugene, O), un colorante que emite luz en el rango de fluorescencia (Harootunian *et al.*, *J. Biol. Chem.* 264 (32): 19458 - 19467 (1989)). La intensidad de esta emisión, pero no el rango de longitud de onda, se incrementa cuando el colorante se expone a iones Na⁺, que se puede unir con selectividad parcial. Las células que expresan Na_v1.7 u otros canales de sodio se cargaron con el colorante verde CoroNaTM inmediatamente antes del ensayo de fluorescencia y después, tras la estimulación del agonista, se detectó la movilización de iones Na⁺ cuando los iones Na⁺ fluían desde el fluido extracelular hacia el interior del citoplasma a través de los poros activados del canal de sodio. El colorante se almacenó en la oscuridad como un polvo liofilizado, y después se disolvió una alícuota inmediatamente antes del procedimiento de carga celular, de acuerdo con las instrucciones del fabricante a una concentración del

patrón de 10 mM en DMSO. Después se diluyó en el tampón de ensayo a una solución de trabajo concentrada 4X, de manera que la concentración final de colorante en el tampón de carga celular fue 5 μM .

Colorante del potencial de membrana para los ensayos de fluorescencia alternativos: Un indicador de fluorescencia que se puede usar en ensayos de fluorescencia alternativos es el colorante del potencial de membrana de versión azul (MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA), un colorante que detecta cambios en las moléculas después de un cambio en el potencial de membrana. Se espera un aumento en la fluorescencia si la estimulación agonista provoca un cambio en el potencial de membrana. Las células que expresan $\text{Na}_v1.7$ u otros canales de sodio se incuban con el colorante del potencial de membrana 30-60 minutos antes del ensayo de fluorescencia. En el caso de la versión de pre-estimulación KCl del ensayo, el colorante y todos los demás componentes se lavan inmediatamente antes del ensayo, y el colorante luego se reemplaza. En la versión que carece de preestimulación, el colorante permanece en las células y no se lava o reemplaza. El colorante se almacena en la oscuridad como un polvo liofilizado, y a continuación se puede usar una alícuota disuelta en tampón de ensayo para formar una solución patrón concentrada 20X que se puede usar 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 una molécula pequeña de alcaloide que facilita la captura de aberturas de canales mediante la inhibición de la inactivación y el veneno de escorpión es una preparación natural que incluye toxinas peptídicas selectivas para diferentes subconjuntos de canales de sodio activados con voltaje. Estas toxinas del escorpión inhiben la inactivación rápida de sus canales blanco cognados. Las soluciones patrón de los agonistas se prepararon a 40 mM en DMSO (veratridina) y 1 mg/ml en dH_2O (veneno de escorpión), y luego se diluyeron para formar un patrón de 4X o 2X (de acuerdo con el ensayo particular) en tampón de ensayo, la concentración final es 100 μM (veratridina) y 10 $\mu\text{g/ml}$ (veneno de escorpión). Ambos agonistas se adquirieron en Sigma Aldrich, St. Louis, MO.

Compuestos de ensayo: Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO para producir soluciones patrón 10 mM. Las soluciones patrón se diluyeron adicionalmente usando DMSO en etapas de dilución seriadas 1: 3 con 10 puntos (10,000 μM , 3,333 μM , 1,111 μM , 370 μM , 123 μM , 41 μM , 14 μM , 4,6 μM , 1,5 μM y 0,5 μM). Las soluciones patrón se diluyeron adicionalmente en tampón de ensayo (1: 125) en forma de diluciones seriadas 4X con una concentración de DMSO de 0,8% (DMSO final), en el ensayo, a partir del componente de compuestos = 0,2%), de modo que las concentraciones finales de los compuestos fueron 20 μM , 6,7 μM , 2,2 μM , 0,74 μM , 0,25 μM y 0,08 μM , 0,03 μM , 0,01 μM , 0,003 μM y 0,001 μM . Si un artículo de ensayo particular parecía ser especialmente potente, entonces la curva de concentración se ajustó, por ejemplo, a concentraciones 10 veces menores, con el fin de realizar la dosis-respuesta en un rango de concentración más relevante. Se añadieron diluciones de compuesto durante la etapa de carga de colorante y preestimulación, y luego de nuevo durante el ensayo de fluorescencia, al comienzo de la lectura cinética. Se añadieron diluciones de compuesto en filas duplicadas a través de los 80 pocillos medios de la placa de 96 pocillos, mientras que los controles totalmente estimulados y totalmente inhibidos (positivos y negativos) se localizaron en los 4 pocillos laterales superiores y los 4 pocillos laterales inferiores 4, respectivamente, en los lados izquierdo y derecho de la placa de ensayo.

Análisis de datos: Los datos se analizaron de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica o usando el programa GraphPad[®] Prism, versión 4,0 o superior (disponible de GraphPad Software, San Diego, CA) para determinar el valor de IC_{50} para el artículo de ensayo. Al menos un compuesto de referencia estándar se evaluó durante cada experimento.

Ensayo del colorante de sodio FLIPR[®] o FLIPR^{TETRA®} con KCl y preincubación del artículo de ensayo: Las células se prepararon mediante la siembra de las células HEK293 recombinantes u otras células huésped que expresan una subunidad alfa $\text{Na}_v1.7$ nativa recombinante o no recombinante, solas o en combinación con varias subunidades beta y gamma a una densidad de ~ 40,000 células/pocillo en una placa 96 pocillos negra, de fondo transparente, recubierta con PDL. El ensayo se puede adaptar a un formato de 384 pocillos o 1.536 pocillos, si se desea, utilizando proporcionalmente menos células y menos medios. La placa luego se incubó en medio de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, durante la noche a 37 °C a CO_2 5%, 95% de humedad, en la preparación para el ensayo. Para las contra-pruebas de otros canales de sodio activados por voltaje, el procedimiento fue muy similar, aunque las densidades óptimas de células, medios y componentes de ensayo subsiguientes se pueden ajustar para la línea celular o isoforma particular.

Al día siguiente, al comienzo del ensayo, se agitó el medio de las células y se lavaron los pocillos una vez con 50 $\mu\text{l/pocillo}$ de tampón de ensayo (1 x solución salina equilibrada de Hank sin bicarbonato sódico o rojo de fenol, Hepes 20 mM, pH 7,3) y luego se pre-incubaron con los artículos de ensayo, colorante de sodio verde CoroNa[™] AM (para la carga de células) y KCl para la repolarización y sincronización de los canales en la población entera de células. Para esta etapa de carga de colorante y preestimulación, los componentes se añadieron como sigue, inmediatamente después de la etapa de lavado: 1) primero, las diluciones y controles del compuesto se añadieron como concentrados 4X en tampón de ensayo a 50 $\mu\text{l/pocillo}$; 2) el colorante verde CoroNa[™] AM se diluyó a partir de la solución patrón a 20 μM 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 patrón 2 M en tampón de ensayo y la solución se añadió a las células a razón de 100 $\mu\text{l/pocillo}$. Las células se incubaron a 25 °C en la oscuridad durante 30 min antes de medir su fluorescencia.

Las placas que contienen células cargadas con colorante se agitaron luego para eliminar los componentes de preincubación y se lavaron una vez con tampón de ensayo de 100 µl/pocillo. Una alícuota de 100 µl/pocillo de tampón de ensayo se añadió de nuevo a la placa y se comenzó el ensayo en tiempo real. La fluorescencia de las células se midió usando un lector de placas de fluorescencia (FLIPR^{TETRA}® o FLIPR384[®], MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las muestras se excitaron mediante una fuente de luz láser o PMT (longitud de onda de excitación = 470-495 nM) y las emisiones se filtran (longitud de onda de emisión = 515-575 nM). Las adiciones del compuesto y los activadores de canal en este ensayo basado en células de rendimiento medio a alto se realizaron en el lector de placas de fluorescencia y los resultados (expresados como unidades de fluorescencia relativa) se capturaron por medio de disparos de cámara cada 1-3 seg, luego se visualizaron en tiempo real y se almacenaron. Generalmente, hubo una línea de base de 15 seg con disparos de cámara tomados cada 1,5 segundos, luego se añadieron los compuestos de ensayo, después otros 120 segundos. Se realizó la línea de base, con disparos de cámara tomados cada 3 seg; y finalmente, se añadió la solución agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). La amplitud del aumento de fluorescencia, resultante de la unión de los iones Na⁺ al colorante verde CoroNaTM, se capturó durante ~180 seg a partir de este momento. Los resultados se expresaron en unidades de fluorescencia relativa (RFU) y se pueden determinar usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación; o el máximo menos el mínimo durante el período de estimulación del agonista completo; o tomando el área bajo la curva durante el período de estimulación completo.

El ensayo se puede realizar como un ensayo de detección, así como con los artículos de ensayo presentes en cantidades estándar (por ejemplo, 10 µM) en solo uno o dos pocillos de una placa de múltiples pocillos durante la prueba primaria. Los resultados de esta prueba se perfilan típicamente de forma más exhaustiva (múltiples veces), se sometieron a ensayos de dosis-respuesta o de competición y se analizaron en contrapruebas contra otros canales de sodio activados por voltaje u otras moléculas blanco biológicamente relevantes.

Ensayo del potencial de membrana FLIPR[®] o FLIPR^{TETRA} con KCl y preincubación del artículo de prueba: Las células se preparan mediante la siembra de las células HEK293 recombinantes o otras células huésped que expresan una subunidad alpha Na_v1.7 nativa, recombinante o no recombinante, sola o en combinación con varias subunidades beta y gamma a una densidad de ~40,000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos negra, de fondo transparente, recubierta con PDL. El ensayo se puede adaptar a un formato de 384 pocillos o 1.536 pocillos, si se desea, utilizando proporcionalmente menos células y menos medios. La placa luego se incuba en medio de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, durante la noche a 37 °C a CO₂ 5%, 95% de humedad, en la preparación para el ensayo (ver, por ejemplo, Benjamin *et. al.*, *J. Biomol. Screen* 10(4):365-373 (2005)). Para las pruebas y contra-pruebas de otros canales de sodio activados por voltaje, el procedimiento fue muy similar, aunque las densidades óptimas de células, medios y componentes de ensayo subsiguientes se pueden ajustar para la línea celular o isoforma del canal de sodio particular que se está analizando.

Al día siguiente, al comienzo del ensayo, se agita el medio de las células y se lavan los pocillos una vez con 50 µl/pocillo de tampón de ensayo (1 x solución salina equilibrada de Hank sin bicarbonato sódico o rojo de fenol, Hepes 20 mM, pH 7,3) y luego se pre-incuban con los artículos de ensayo, el colorante de potencial de membrana (para la carga de células) y KCl para la repolarización y sincronización de los canales en la población entera de células. Para esta etapa de carga de colorante y preestimulación, los componentes se añaden como sigue, inmediatamente después de la etapa de lavado: 1) primero, las diluciones y controles del compuesto se añaden como concentrados 4X en tampón de ensayo a 50 µl/pocillo; 2) el colorante de potencial de membrana se diluye a partir de la solución patrón 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 patrón 2 M en tampón de ensayo y la solución se añade a las células a razón de 100 µl/pocillo. Las células se incuban a 37 °C en la oscuridad durante 30-60 min antes de medir su fluorescencia.

Las placas que contienen células cargadas con colorante luego se agitan para eliminar los componentes de preincubación y se lavan una vez con tampón de ensayo de 50 µl/pocillo. Una alícuota de 50 µl/pocillo de colorante de potencial de membrana se añade de nuevo a la placa y se comienza el ensayo en tiempo real. La fluorescencia de las células se mide usando un lector de placas de fluorescencia (FLIPR^{TETRA}® o FLIPR384[®], MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las muestras se excitan mediante una fuente de luz láser o PMT (longitud de onda de excitación = 510-545 nM) y las emisiones se filtran (longitud de onda de emisión = 565-625 nM). Las adiciones del compuesto (primero) y los activadores de canal (después) en este ensayo se realizan en el lector de placas de fluorescencia y los resultados expresados como unidades de fluorescencia relativa (RFU) se capturan por medio de disparos de cámara cada 1-3 seg, luego se visualizan en tiempo real y se almacenan. Generalmente, existe una línea de base de 15 seg con disparos de cámara tomados cada 1,5 segundos, luego se añaden los compuestos de ensayo, después otros 120 segundos. Se realiza la línea de base, con disparos de cámara tomados cada 3 seg; y finalmente, se añade la solución agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). La amplitud del aumento de fluorescencia, resultante de la detección del cambio de potencial de membrana se captura durante ~120 seg a partir de este momento. Los resultados se expresan en unidades de fluorescencia relativa (RFU) y se pueden determinar usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación; o el máximo menos el mínimo durante el período de estimulación del agonista completo; o tomando el área bajo la curva durante el período de estimulación completo.

El ensayo se puede realizar como un ensayo de detección, así como con los artículos de ensayo presentes en cantidades estándar (por ejemplo, 10 µM) en solo uno o dos pocillos de una placa de múltiples pocillos durante la

prueba primaria. Los resultados de esta prueba se perfilan típicamente de forma más exhaustiva (múltiples veces), se someten a ensayos de dosis-respuesta o de competición y se analizan en contra-pruebas contra otros canales de sodio activados por voltaje u otras moléculas blanco biológicamente relevantes.

5 *Ensayo de colorante de sodio FLIPR® o FLIPR^{TETRA}® sin KCl y preincubación de artículo de ensayo:* Las células se preparan mediante la siembra de las células HEK293 recombinantes o otras células huésped que expresan una subunidad α $\text{Na}_v1.7$ nativa, recombinante o no recombinante, sola o en combinación con varias subunidades beta y gamma a una densidad de ~ 40,000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos negra, de fondo transparente, recubierta con PDL. El ensayo se puede adaptar a un formato de 384 pocillos o 1.536 pocillos, si se desea, utilizando proporcionalmente menos células y medios. La placa luego se incuba en medio de crecimiento, con o sin antibiótico selectivo, durante la noche a 37 °C a CO_2 5%, 95% de humedad, en la preparación para el ensayo. Para las
10 contra-pruebas de otros canales de sodio activados por voltaje, el procedimiento fue muy similar, aunque las densidades óptimas de células, medios y componentes de ensayo subsiguientes se pueden ajustar para la línea celular o isoforma particular.

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

20 En este ensayo estándar de potencial de membrana, la placa de 96 pocillos que contiene células cargadas de colorante se carga luego directamente sobre el lector de placas sin aspirar la solución de colorante y sin ningún lavado adicional de las células. La fluorescencia de las células se mide usando un lector de placas de fluorescencia (FLIPR^{TETRA}® o FLIPR384®, MDS, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las muestras se excitan mediante una fuente de luz láser o PMT (longitud de onda de excitación = 510-545 nM) y las emisiones se filtran (longitud de onda de emisión = 565-625 nM). Las adiciones de los compuestos (primero 50 μM /pocillo a partir de una placa patrón 4X) y a
25 continuación los activadores de canal (después 100 μM /pocillo a partir de una solución patrón 2X) en el ensayo cinético se realizan en el lector de placas de fluorescencia y los resultados,

expresados como unidades de fluorescencia relativa (RFU) se capturan por medio de disparos de cámara cada 1-3 seg, luego se visualizan en tiempo real y se almacenan. Generalmente, existe una línea de base de 15 seg con disparos de cámara tomados cada 1,5 segundos, luego se añadieron los compuestos de ensayo, después otros 120
30 segundos, luego se añaden los compuestos, luego se realiza otra línea de base de 120 seg, con disparos de cámara tomados cada 3 seg; y finalmente, se añade la solución agonista (que contiene veratridina y veneno de escorpión). La amplitud del aumento de fluorescencia, resultante de la detección del cambio de potencial de membrana se captura durante ~120 seg. a partir de este momento. Los resultados se expresan en unidades de fluorescencia relativa (RFU) y se pueden determinar usando la señal máxima durante la última parte de la estimulación; o el máximo menos el
35 mínimo durante el período de estimulación del agonista completo; o tomando el área bajo la curva durante el período de estimulación completo.

El ensayo se puede realizar como un ensayo de detección, así como con los artículos de ensayo presentes en cantidades estándar (por ejemplo, 10 μM) en solo uno o dos pocillos de una placa de múltiples pocillos durante la
40 prueba primaria. Los resultados de esta prueba se perfilan típicamente de forma más exhaustiva (múltiples veces), se someten a ensayos de dosis-respuesta o de competición y se analizan en contra-pruebas contra otros canales de sodio activados por voltaje u otras moléculas blanco biológicamente relevantes.

Ensayo de electrofisiología

45 *Células:* Las células HEK-293 que expresan $\text{hNa}_v1.7$ se sembraron en placas de cultivo de 35 milímetros previamente recubiertas con poli-D-lisina en medio de cultivo DMEM estándar (Mediatech, Inc., Herndon, VA) y se incubaron en un incubador de CO_2 5% a 37 °C. Las células cultivadas se utilizaron aproximadamente 12 - 48 h después de la siembra.

Electrofisiología: El día de la experimentación, la placa de 35 mm se colocó en la platina de un microscopio invertido provisto de un sistema de perfusión que perfunde continuamente la placa de cultivo con medios de registro frescos. Se utilizó un sistema de superfusión impulsado por gravedad para aplicar soluciones de ensayo directamente a la célula bajo evaluación. Este sistema consiste en una matriz de cristal de pipeta de vidrio conectado a un traductor horizontal
50 motorizado. La salida del disparador se colocó aproximadamente 100 μm desde la célula de interés.

Las corrientes de células enteras se registraron usando la configuración del pinzamiento zonal de célula entera usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments, CA de Foster), un convertidor A/D 1322A (Axon Instruments) y un software pClamp (v. 8; Axon Instruments) y se almacenaron en una computadora personal. Se formaron gigasellos y se estableció la configuración de células enteras en modo de pinzamiento de voltaje, y las corrientes de membranas generadas por $\text{hNa}_v1.7$ se registraron en modo libre de brechas. Las pipetas de vidrio de borosilicato tienen valores de resistencia entre 1,5 y 2,0 M Ω cuando se llenaron con solución de pipeta y la resistencia en serie (<5 M Ω) se compensó
55 75-80%. Las señales se muestrearon a 50 kHz y se filtraron a paso bajo a 3 kHz.

Protocolos de voltaje: Después de establecer la configuración de la célula entera en modo de pinzamiento de voltaje,

se corrieron dos protocolos de voltaje para establecer: 1) el potencial de retención; y 2) el potencial de prueba para cada célula.

5 *Bloqueo de reposo:* Para determinar un potencial de membrana en el que la mayoría de los canales están en estado de reposo, se realizó un protocolo estándar de inactivación en estado estacionario (SSIN) usando etapas de despolarización de prepulsos 100 ms x 10 mV. El potencial de retención para la prueba del bloqueo de reposo (V_{h1}) fue 20 mV más hiperpolarizado que el primer potencial donde se observa inactivación con el protocolo de inactivación.

A partir de este potencial de retención se corrió un protocolo I-V estándar para determinar el potencial al cual se indujo la corriente máxima (I_{max}). Este potencial fue el potencial de prueba (V_t).

10 El protocolo de prueba del compuesto fue una serie de despolarizaciones de 10 ms desde el V_{h1} (determinado a partir del SSIN) hasta el V_t (determinado a partir del protocolo I-V) repetido cada 10-15 segundos. Después de establecer una línea de base estable, se aplicó una alta concentración de un compuesto de prueba (la que permite mayor solubilidad de concentración o que proporciona un bloqueo de ~50%) y se evaluó el bloqueo de la corriente. El lavado del compuesto se intentó mediante superfusión con solución de control una vez que se observó el bloqueo en estado estacionario. La respuesta fraccional se calculó como sigue:

15 $FR = I(\text{después del fármaco})/I(\text{control}),$

donde I es la amplitud de corriente de pico y se utilizó para estimar la constante de disociación del bloqueo de reposo, K_r :

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

donde [fármaco] es la concentración de un fármaco.

20 *Bloqueo de canales inactivados:* Para evaluar el bloqueo de canales inactivados, el potencial de retención se despolarizó de tal manera que reducir 20-50% de la amplitud de corriente cuando se pulsó al mismo V_t que anteriormente. La magnitud de esta despolarización depende de la amplitud de la corriente inicial y la tasa de pérdida de corriente debido a la inactivación de la muestra. Este fue el segundo potencial de retención (V_{h2}). Se registró la reducción de corriente para determinar la fracción de canales disponibles a este potencial (h).

25 $h = I \text{ a } V_{h2}/I_{max}.$

A este voltaje de membrana una proporción de canales están en el estado inactivado, y por lo tanto la inhibición mediante un bloqueante incluye la interacción con los canales tanto en reposo como inactivados. Para determinar la potencia del compuesto de prueba en canales inactivados, se generaron una serie de corrientes con etapas de voltaje de 10 ms de V_{h2} a V_t cada 10-15 segundos. Después de establecer una línea base estable, se aplicó la baja concentración del compuesto. Se puede tener que aplicar concentraciones acumulativas múltiples para identificar una concentración que bloqueará entre 40-60% de la corriente. Se intentó el lavado para restablecer la línea de base. Las respuestas fraccionales se midieron con respecto a una línea de base proyectada para determinar K_{app} .

30

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

donde [fármaco] es la concentración del fármaco.

35 Este valor de K_{app} , junto con el K_r calculado y los valores de h , se usaron para calcular la afinidad del compuesto para los canales inactivados (K_i) usando la siguiente ecuación:

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

40 *Soluciones y productos químicos:* Para los registros electrofisiológicos, la solución externa era estándar, DMEM 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 de pipeta interna contenía (en mM): NaCl (10), CsF (140), $CaCl_2$ (1), $MgCl_2$ (5), EGTA (11), HEPES (10: pH 7,4, 305 mOsm). Los compuestos se prepararon primero como una serie de soluciones patrón en DMSO y luego se disolvieron en solución externa; el contenido de DMSO en las diluciones finales no superó 0,3%. A esta concentración, el DMSO no afectó las corrientes de sodio. La solución del vehículo usada para establecer la línea de base también estaba en contacto con DMSO 0,3%.

45 *Análisis de datos:* Los datos se analizaron fuera de línea utilizando el software Clampfit (pClamp, V. 8; Axon Instruments) y se graficaron usando el software GraphPad Prism (v 4,0 o superior)..

Ensayo *in vivo* para dolor

50 Los compuestos de la invención se pueden analizar en cuanto a su actividad antinociceptiva en el modelo de formalina como se describe en Hunskaar *et al.*, *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985). En todos los experimentos se pueden usar ratones NIH machos Swiss Webster (20 - 30 g, Harlan, San Diego, CA). La comida se retira el día del

experimento. Los ratones se colocan en frascos de plexiglás durante al menos 1 hora para aclimatarse al medio ambiente. Después del período de aclimatación, los ratones se pesan y se les proporciona 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 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. los ratones se inyectan con formalina (20 µl, de solución de formaldehído 5% en solución salina) en la superficie dorsal de la pata trasera derecha. Los ratones se transfieren a los frascos de plexiglás y se controlan durante la cantidad de tiempo que pasan lamiendo o mordiendo la pata inyectada. Los períodos de lamida o mordida se registran en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección de formalina. Todos los experimentos se realizan de manera ciega durante el ciclo de luz. La fase temprana de la respuesta de formalina se mide como lamida/mordida entre 0-5 minutos, y la fase tardía se mide de 15-50 minutos. Las diferencias entre los grupos tratados con vehículo y fármacos se pueden analizar mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA). Un valor de $p < 0,05$ se considera significativo.

Los compuestos se consideran eficaces para el tratamiento de dolor agudo y crónico si tienen actividad en el bloqueo tanto de la fase temprana como de la segunda fase de la actividad de lamido de pata inducida por formalina.

15 Ensayos *in vivo* para dolor inflamatorio o neuropático

Animales de prueba: Cada experimento utiliza ratas que pesan entre 200 y 260 g al inicio del experimento. Las ratas se alojan 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 retiran los alimentos durante 16 horas antes de la dosificación. Un grupo de control actúa como una comparación con ratas tratadas con un compuesto de la invención. Se administra al grupo de control el portador tal como se utiliza para el compuesto de prueba. El volumen de portador administrado al grupo de control es el mismo que el volumen del portador y el compuesto de prueba administrado al grupo de prueba.

Dolor inflamatorio: Para evaluar las acciones de compuestos de la invención en el tratamiento del dolor inflamatorio se utiliza el modelo de dolor inflamatorio con adyuvante completo de Freund ("FCA"). La inflamación inducida por FCA de la pata trasera de la rata se asocia con el desarrollo de hiperalgesia inflamatoria mecánica y térmica persistente y proporciona una predicción confiable de la acción antihiperalgésica de fármacos analgésicos clínicamente útiles Bartho *et al.*, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacol.* 342:666-670 (1990). Se administra a la pata trasera izquierda de cada animal una inyección intraplantar de 50 µl FCA 50%. 24 horas después de la inyección, se evalúa la respuesta del animal a los estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación del umbral de retirada de la pata (PWT), o a los estímulos térmicos nocivos mediante la determinación de la latencia de retirada de la pata (PWL), como se describe a continuación. A las ratas se les administra luego una inyección única de un compuesto de ensayo o 30 mg/Kg de un compuesto de control positivo (por ejemplo, indometacina). Las respuestas a los estímulos mecánicos o térmicos nocivos se determinan luego 1, 3, 5 y 24 horas después de la administración (admin). El porcentaje de reversión de la hiperalgesia para cada animal se define como:

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

Dolor neuropático: Para evaluar las acciones de los compuestos de ensayo para el tratamiento del dolor neuropático se puede utilizar el modelo Seltzer del modelo Chung.

En el modelo de Seltzer, el modelo de ligamiento del nervio ciático parcial de dolor neuropático se utiliza para producir hiperalgesia neuropática en ratas (Seltzer *et al.*, *Pain* 43:205-218 (1990)). El ligamiento parcial del nervio ciático izquierdo se realiza bajo anestesia por inhalación de isoflurano/O₂. Después de la inducción de la anestesia, el muslo izquierdo de la rata se afeita y el nervio ciático se expone a nivel del muslo alto a través de una pequeña incisión y se limpia cuidadosamente de los tejidos conectivos circundantes en un sitio cerca del trocánter justo en forma distal al punto en el que el nervio semitendinoso del bíceps posterior se ramifica del ciático común. Se inserta una sutura de seda 7-0 en el nervio con una miniaguja de corte invertido, curvada 3/8 y se liga fuertemente de modo que el dorsal 1/3 a 1/2 del espesor del nervio se mantiene dentro de la ligadura. La herida se cierra con una sutura muscular única (nylon 4-0 (Vicryl)) y pegamento de tejido vetbond. Después de la cirugía, el área de la herida se espolvorea con polvo antibiótico. Las ratas tratadas en forma simulada se someten a un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que el nervio ciático no se manipula. Después de la cirugía, los animales se pesan y se colocan en una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. Los animales luego retornan a sus jaulas de origen hasta que comiencen las pruebas de comportamiento. Los animales se evalúan en cuanto a la respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación de PWT, como se describe a continuación, antes de la cirugía (valor basal), luego inmediatamente antes y 1, 3 y 5 horas después de la administración del fármaco para la pata trasera del animal. La reversión porcentual de la hiperalgesia neuropática se define como:

$$\% \text{ reversión} = \frac{[(\text{PWT pos-administración}) - (\text{PWT pre-administración})]}{[\text{PWT basal}] - (\text{PWT preadministración})} \times 100$$

En el modelo de Chung, el modelo de ligamiento nervioso espinal (SNL) del dolor neuropático se utiliza para producir hiperalgesia mecánica, hiperalgesia térmica y alodinia táctil en ratas. La cirugía se realiza bajo anestesia por

5 inhalación de isoflurano/O₂. Después de la inducción de la anestesia se realiza una incisión de 3 cm y se separan los músculos paraespinales izquierdos del proceso espinoso en los niveles L₄ - S₂. El proceso transversal L₆ se retira cuidadosamente con un par de pequeñas pinzas para identificar visualmente los nervios espinales L₄ - L₆. Los nervios espinales izquierdos L₅ (o L₅ y L₆) se aíslan y se ligan firmemente con hilo de seda. Se confirma una hemostasia completa y se sutura la herida utilizando suturas no absorbibles, tales como suturas de nylon o grapas de acero inoxidable. Las ratas tratadas en forma simulada s someten a un procedimiento quirúrgico idéntico excepto que los nervios espinales no se manipulan. Después de la cirugía se pesan los animales, se les administra una inyección subcutánea (s.c.) de solución salina o lactato de Ringer, el área de la herida se espolvorea con polvo antibiótico y se mantienen en una almohadilla caliente hasta que se recuperan de la anestesia. Los animales retornan a sus jaulas de origen hasta que comiencen las pruebas de comportamiento. Los animales se evalúan en cuanto a la respuesta a estímulos mecánicos nocivos mediante la determinación de PWT, como se describe a continuación, antes de la cirugía (valor basal), luego inmediatamente antes y 1, 3 y 5 horas después de administrar un compuesto de la invención para la pata trasera izquierda del animal. Los animales también se pueden evaluar en cuanto a la respuesta a los estímulos térmicos nocivos o la alodinia táctil, como se describe a continuación. El modelo de Chung para dolor neuropático se describe en Kim *et al.*, *Pain* 50(3):355-363 (1992).

20 *Alodinia táctil*: La sensibilidad a los estímulos mecánicos no nocivos se puede medir en animales para evaluar alodinia táctil. Las ratas se transfieren a una jaula de prueba elevada con un piso de malla de alambre y se deja aclimatar durante cinco a diez minutos. Una serie de monofilamentos de von Frey se aplican a la superficie plantar de la pata trasera para determinar el umbral de retirada del animal. El primer filamento utilizado posee un peso de pandeo de 9,1 g (valor log 0,96) y se aplica hasta cinco veces para ver si provoca una respuesta de retirada. Si el animal tiene una respuesta de retirada, entonces el siguiente filamento más liviano de la serie se puede aplicar hasta cinco veces para determinar si también podría provocar una respuesta. Este procedimiento se repite con filamentos menores subsiguientes hasta que no hay respuesta y se registra la identidad del filamento más liviano que provoca una respuesta. Si el animal no tiene una respuesta de retirada del filamento inicial de 9,1 g, entonces se aplican filamentos posteriores de mayor peso hasta que un filamento provoca una respuesta y se registra la identidad de este filamento. Para cada animal, se hacen tres mediciones en cada punto de tiempo para producir una determinación de umbral de retirada promedio. Las pruebas se pueden realizar antes, y a las 1, 2, 4 y 24 horas después de la administración del fármaco.

30 *Hiperalgnesia mecánica*: Los compuestos representativos de la invención se analizaron 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 de pata para evaluar la hiperalgnesia mecánica. En las ratas, se determinaron los umbrales de retirada de la pata trasera (PWT), medidos en gramos, en respuesta a un estímulo mecánico nocivo, usando un medidor de analgesia (Modelo 7200, comercializado por Ugo Basile de Italia), como se describe en Stein (*Biochemistry & Behavior* 31: 451-455 (1988)). La pata de la rata se colocó sobre una plataforma pequeña y se aplicó peso de manera gradual hasta un máximo de 250 gramos. El punto final se tomó como el peso al cual la pata estaba completamente retirada. PWT se determinó una vez para cada rata en cada punto de tiempo. El PWT se puede medir solo en la pata lesionada, o en la pata lesionada y no lesionada. Las ratas se analizaron antes de la cirugía para determinar un valor basal, o normal de PWT. Las ratas se analizaron de nuevo 2 a 3 semanas después de la cirugía, antes y en diferentes momentos después de la administración del fármaco (por ejemplo 1, 3, 5 y 24 h). Un aumento de PWT después de la administración del fármaco indica que el compuesto de ensayo reduce la hiperalgnesia mecánica.

Los Ejemplos de compuesto Nros. 84, 98 y 99 redujeron la hiperalgnesia mecánica inducida por SNL en ratas cuando se dosificaron por vía oral a 100 mg/kg (vehículo: metilcelulosa 0,5%) una hora antes de la prueba.

Ensayo in vivo para la actividad anticonvulsivante

45 Los compuestos de la invención se pueden analizar para determinar la actividad anticonvulsivante in vivo después de la inyección .v., p.o., o i.p. usando cualquiera de una serie de pruebas anticonvulsivantes en ratones, que incluyen el ensayo de convulsión de electrochoque máximo (MES). Se inducen convulsiones de electrochoque máximas en ratones machos NSA que pesan entre 15-20 g y en ratas macho Sprague-Dawley que pesan entre 200-225 g por aplicación de corriente (para ratones: 50 mA, 60 pulsos /seg, ancho de pulso de 0,8 mseg, duración 1 seg, D.C.; para las ratas: 99 mA, 125 pulsos /seg, ancho de pulso de 0,8 ms, duración de 2 segundos, DC) utilizando un dispositivo Ugo Basile ECT (Modelo 7801). Los ratones se restringen sujetando la floja sobre su superficie dorsal y los electrodos corneanos recubiertos de solución salina se mantienen ligeramente contra las dos córneas. A las ratas se les permite el libre movimiento en la mesada y se usan los electrodos del oído-clip. La corriente se aplica y los animales se observan durante un periodo de hasta 30 segundos para determinar la aparición de una respuesta tónica del extensor del miembro posterior. Una convulsión tónica se define como una extensión del miembro posterior de más de 90 grados desde el plano del cuerpo. Los resultados se pueden tratar de una manera cuántica.

Composiciones farmacéuticas

60 Los compuestos de la invención se pueden administrar a un mamífero en forma de un producto químico bruto sin ningún otro componente presente. Los compuestos de la invención también se pueden administrar a un mamífero como parte de una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con un portador farmacéuticamente aceptable adecuado. Tal portador se puede seleccionar entre excipientes y auxiliares

farmacéuticamente aceptables.

5 Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente descripción incluyen todas las composiciones en las que se combina un compuesto de la invención con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En una realización, el compuesto de la invención está presente en la composición en una cantidad que es efectiva para lograr el propósito terapéutico deseado. Aunque las necesidades individuales pueden variar, la determinación de rangos óptimos de cantidades efectivas de cada compuesto está dentro de la experiencia de la técnica. Típicamente, se puede administrar un compuesto de la invención a un mamífero, por ejemplo, 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 de sus sales, profármacos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, por día para tratar el trastorno particular. Una dosis oral útil de un compuesto de la invención administrada 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, profármaco, o solvato farmacéuticamente aceptable de este. Para la inyección intramuscular, la dosis es típicamente aproximadamente la mitad de la dosis oral.

15 Una dosis oral unitaria puede comprender de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 g del compuesto de la invención, por ejemplo, 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, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, del compuesto. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces por día, por ejemplo, como uno o más comprimidos o cápsulas, cada uno que contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 g del compuesto, o una cantidad equivalente de una de sus sales, profármacos, o solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 Una composición farmacéutica de la presente descripción se puede administrar a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un compuesto de la invención. Entre estos animales se encuentran principalmente los mamíferos, por ejemplo, los seres humanos y los animales de compañía, aunque la descripción no está destinada a ser limitada de este modo.

25 Una composición farmacéutica de la presente descripción se puede administrar por cualquier medio que alcanza su propósito previsto. 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 dosis administrada y la vía de administración variarán, de acuerdo con las circunstancias del sujeto particular, y se toman en cuenta factores tales como edad, sexo, salud y peso del receptor, afección o trastorno a tratar, tipo de tratamiento concurrente, si hubiera, frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

30 En una realización, una composición farmacéutica de la presente descripción se puede administrar por vía oral y se formula en comprimidos, grageas, cápsulas o una preparación líquida oral. En una realización, la formulación oral comprende multipartículas extrudidas que comprenden el compuesto de la invención.

35 En forma alternativa, una composición farmacéutica de la presente descripción se puede administrar por vía rectal, y se formula en supositorios.

En forma alternativa, una composición farmacéutica de la presente descripción se puede administrar por inyección.

En forma alternativa, una composición farmacéutica de la presente descripción se puede administrar en forma transdérmica.

40 En forma alternativa, una composición farmacéutica de la presente descripción se puede administrar por inhalación o por administración intranasal o transmucosal.

En forma alternativa, una composición farmacéutica de la presente descripción se puede administrar por la vía intravaginal,

Una composición farmacéutica de la presente descripción puede contener de aproximadamente 0,01 a 99 por ciento en peso, y con preferencia de aproximadamente 0,25 a 75 por ciento en peso, del compuesto activo.

45 Un método de la presente descripción, tal como un método para el tratamiento de un trastorno que responde al bloqueo de canales de sodio en un animal que lo necesita, también puede comprender administrar un segundo agente terapéutico al animal en combinación con un compuesto de la invención. En una realización, el otro agente terapéutico se administra en una cantidad efectiva.

50 Las cantidades efectivas del otro agente terapéutico son conocidas por los expertos en la técnica. Sin embargo, está bien dentro del alcance del experto en la técnica determinar el rango de cantidad eficaz óptima del otro agente terapéutico.

55 Los compuestos de la invención (es decir, el primer agente terapéutico) y el segundo agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o en una realización, sinérgicamente. En forma alternativa, el segundo agente terapéutico se puede usar para tratar un trastorno o afección que es diferente del trastorno o afección para el cual se administra el primer agente terapéutico y tal trastorno o afección puede ser o no una afección o trastorno como se define en la presente. En

una realización, se administra un compuesto de la invención en forma concurrente con un segundo agente terapéutico; por ejemplo, se puede administrar una composición única que comprende tanto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención como una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En consecuencia, la presente descripción también proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de la invención, el segundo agente terapéutico, y un portador farmacéuticamente aceptable. En forma alternativa, una primera composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y una segunda composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En otra realización, se administra una cantidad eficaz de un compuesto de la invención antes o después de la administración de una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico. En esta realización, se administra el compuesto de la invención mientras que el segundo agente terapéutico ejerce su efecto terapéutico, o el segundo agente terapéutico se administra mientras el compuesto de la invención ejerce su efecto terapéutico para tratar un trastorno o afección.

El segundo agente terapéutico puede ser un agonista opioide, un analgésico no opioide, un agente antiinflamatorio no esteroide, un agente antimigraña, un inhibidor de Cox-II, un bloqueante β -adrenérgico, un anticonvulsivante, un antidepresivo, un agente anticáncer, un agente para tratar la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo, un agente para tratar la ansiedad, un agente para tratar epilepsia, un agente para tratar una convulsión, un agente para tratar un accidente cerebrovascular, un agente para tratar una afección con prurito, un agente para tratar la psicosis, un agente para tratar ALS, un agente para tratar un trastorno cognitivo, un agente para tratar una migraña, un agente para tratar los vómitos, un agente para tratar la disquinesia, o un agente para tratar la depresión, o una mezcla de estos.

Los ejemplos de agonistas opioides útiles incluyen, pero sin limitación, alfentanilo, allilprodina, alfaprodina, anileridina, benzil morfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramide, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetilo, dipipanona, eptazocine, ethoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanilo, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, proheptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tilidina, tramadol, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus mezclas.

En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de codeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, dihidrocodeína, dihidromorfina, morfina, tramadol, oximorfona, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas.

Los ejemplos de analgésicos no opioides útiles incluyen agentes antiinflamatorios no esteroides, tales como aspirina, ibuprofeno, diclofenac, naproxen, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminoprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, etodolac; ácidos heteroaril acéticos, que incluyen tolmetina, diclofenac, y ketorolac; {ácidos antranílicos (fenamatos), que incluyen ácido mefenámico, y ácido meclofenámico; ácidos enólicos, que incluyen oxicams (piroxicam, tenoxicam), y pirazolidinodionas (fenilbutazona, oxifentartazona); yalcanonas, que incluyen nabumetona. Para una descripción más detallada de los NSAID, ver Paul A. Insel, *Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, en Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) and Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs* in Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* Vol. II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995) que se incorporan en la presente por referencia en su totalidad. Los inhibidores de Cox-II y los inhibidores de 5-lipoxigenasa adecuados, así como sus combinaciones, se describen en la Patente U.S. N.º 6.136.839, que se incorporan en la presente como referencia en su totalidad. Los ejemplos de inhibidores de Cox II útiles incluyen, pero sin limitación, rofecoxib, y celecoxib.

Los ejemplos de agentes antimigraña útiles incluyen, pero sin limitación, alpiropirida, bromocriptina, dihidroergotamina, dolasetron, ergocornina, ergocornina, ergocriptina, ergonovina, ergot, ergotamina, acetato de flumedroxona, fonazina, ketanserina, lisurida, lomerizina, metilergonovina, metisergida, metoprolol, naratriptan, oxetorona, pizotilina, propranolol, risperidona, rizatriptano, sumatriptano, timolol, trazodona, zolmitriptan, y sus mezclas.

Los ejemplos de bloqueantes β -adrenérgicos útiles incluyen, pero sin limitación, acebutolol, alprenolol, amosulabol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bufuralol, bunitrolol, bupranolol, clorhidrato de butidrina, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, moprolol, nadolol, nadoxolol, nebivalol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, practolol, pronethalol, propranolol, sotalol,

sulfinalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, toliprolol, y xibenolol.

Los ejemplos de anticonvulsivantes útiles incluyen, pero sin limitación, acetilfeneturida, albitoína, aloxidona, aminoglutetimida, ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico, atrolactamida, beclamida, buramate, bromuro de calcio, carbamazepina, cinromida, clometiazol, clonazepam, decimemida, dietadiona, dimetadiona, doxenoitroína, eterobarb, 5 etadiona, etosuximida, etotoína, felbamate, fluoresona, gabapentina, 5-hidroxitriptofano, lamotrigina, bromuro de magnesio, sulfato de magnesio, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metetoína, metsuximida, 5-metil-5-(3-fenantril)-hidantoína, 3-metil-5-fenilhidantoína, narcobarbital, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenetarbital, feneturida, fenobarbital, fensuximida, ácido fenilmetilbarbitúrico, fenitoína, fetenilato de sodio, bromuro de potasio, pregabalina, primidona, progabida, bromuro de sodio, solanum, bromuro de estroncio, suclofenida, sultiam, tetrantoína, tiagabina, topiramato, trimetadiona, ácido valproico, valpromida, vigabatrina, y zonisamida.

Los ejemplos de antidepresivos útiles incluyen, pero sin limitación, binedalina, caroxazona, citalopram, (S)-citalopram, dimetazan, fencamina, indalpina, clorhidrato de indeloxazina, nefopam, nomifensina, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, sertralina, tiazesim, trazodona, benmoxina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, nialamida, octamoxina, fenelzina, cotinina, roliciprina, rolipram, maprotilina, metralindol, mianserina, mirtazepina, adinazolam, amitriptilina, amitriptilinoxido, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, flucizina, imipramina, N-óxido de imipramina, iprindol, lofepramina, melitracen, metapramina, nortriptilina, noxiptilin, opipramol, pizotilina, propizepina, protriptilina, quinupramina, tianeptina, trimipramina, adrafinilo, benactizina, bupropion, butacetina, dioxadrol, duloxetina, etoperidona, febarbamato, femoxetina, fenpentadiol, fluoxetina, fluvox amina, hematoporfirina, hipericina, levofacetoperano, medifoxamina, milnacipran, minaprina, moclobemida, nefazodona, oxaflozano, piberalina, prolintano, pirsuccideanol, ritanserina, roxindol, cloruro de rubidio, sulpirida, tandospirona, tozalinona, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, L-triptofano, venlafaxina, viloxazina, y zimeldina.

Los ejemplos de agentes anticáncer útiles incluyen, pero sin limitación, acivicina, aclarrubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleukina, altretamina, ambomicina, acetato de ametantrona, aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, antramcina, asparaginasa, asperlina, azacitidina, azetepa, azotomicina, batimastat, benzodepa, bicalutamida, clorhidrato de bisantreno, dimesilato de bisnafida, bizelesina, sulfato de bleomicina, brequinar sódico, bropirimina, busulfano cactinomicina, calusterona caracemida, carbetimer, carboplatino carmustina, clorhidrato de carrubicina, carzelesina, cedefingol, clorambucilo, cirolemicina, y cisplatino.

Los agentes terapéuticos útiles para tratar un trastorno adictivo útiles incluyen, pero sin limitación, metadona, desipramina, amantadina, fluoxetina, buprenorfina, un agonista opiato, 3-fenoxipiridina, o un antagonista de serotonina.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar enfermedad de Parkinson y parkinsonismo incluyen, pero sin limitación, carbidopa/levodopa, pergolida, bromocriptina, ropinirol, pramipexol, entacapona, tolcapona, selegilina, amantadina, y clorhidrato de trihexifenidilo.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar ansiedad incluyen, pero sin limitación, benzodiazepinas, tales como alprazolam, brotizolam, clordiazepoxida, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, y triazolam; agentes no benzodiazepinas, tales como buspirona, gepirona, ipsapirona, tiospirona, zolpicona, zolpidem, y zaleplon; tranquilizantes, tales como barbituratos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, y tiopental; y carbamatos de propanodiol, tales como meprobamato y tibamato.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar epilepsia o convulsiones incluyen, pero sin limitación, carbamazepina, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona, ácido valproico, trimetadiona, benzodiazepinas, gamma-vinil GABA, acetazolamida, y felbamato.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar accidentes cerebrovasculares incluyen, pero sin limitación, anticoagulantes tales como heparina, agentes que rompen coágulos tales como estreptoquinasa o Activador del plasminógeno tisular, agentes que reducen la inflamación tales como manitol o corticosteroides y ácido acetilsalicílico.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar una afección prurítica incluyen, pero sin limitación, naltrexone; nalmeveno; danazol; tricíclicos como amitriptilina, imipramina, y doxepina; antidepresivos tales como los dados a continuación; mentol; alcanfor; fenol; pramoxina; capsaicina; alquitrán; esteroides; y antihistaminas.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar psicosis incluyen, pero sin limitación, fenotiazinas tales como clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, y clorhidrato de toridazina; tioxantenos tales como clorprotixeno y clorhidrato de tiotixeno; clozapina; risperidona; olanzapina; quetiapina; fumarato de quetiapina; haloperidol; decanoato de haloperidol; succinato de loxapina; clorhidrato de molindona; pimozida; y ziprasidona.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar ALS incluyen, pero sin limitación, baclofeno, factores neurotróficos, riluzol, tizanidina, benzodiazepinas tales como clonazepam y dantroleno.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar trastornos cognitivos incluyen, pero sin limitación, agentes para tratar demencia tales como tacrina; donepezilo; ibuprofeno; fármacos antipsicóticos tales como tioridazina y haloperidol; y fármacos antidepresivos tales como los que se dan a continuación.

5 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar una migraña incluyen, pero sin limitación, sumatriptano; metisergida; ergotamina; cafeína; y beta-bloqueantes tales como propranolol, verapamilo, y divalproex.

Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar los vómitos incluyen, pero sin limitación, antagonistas del receptor 5-HT₃ tales como ondansetron, dolasetron, granisetron, y tropisetron; antagonistas del receptor de dopamina tales como proclorperazina, tietilperazina, clorpromazina, metoclopramida, y domperidona; glucocorticoides tales como dexametasona; y benzodiacepinas tales como lorazepam y alprazolam.

10 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar disquinesia incluyen, pero sin limitación, reserpina y tetrabenazina.

15 Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para tratar depresión incluyen, pero sin limitación, antdepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropion, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nefazadona, nortriptilina, protriptilina, trazodona, trimipramina, y venlafaxina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como citalopram, (S)-citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y setralina; inhibidores de monoamina oxidasa tales como isocarboxazida, pargilina, fenolzina, y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato.

20 Una composición farmacéutica de la presente descripción se fabrica de una manera que será conocida en vista de la presente descripción, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, granulación, formación de grageas, disolución, extrusión o liofilización. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtenerse mediante la combinación del compuesto activo con excipientes sólidos, opcionalmente mediante la molienda de la mezcla resultante y el procesamiento de la mezcla de gránulos, después de añadir los auxiliares adecuados, si se desea, necesarios para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

25 Los excipientes adecuados incluyen rellenos tales como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa, fosfatos de calcio (por ejemplo fosfato tricálcico o fosfato hidrogeno de calcio), así como aglutinantes tales como pasta de almidón (usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden añadir uno o más agentes desintegrantes tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una de sus sales, tales como alginato sódico.

30 Los auxiliares son típicamente agentes reguladores de flujo y lubricantes tales como, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sus sales (por ejemplo, estearato de magnesio o estearato de calcio), y polietilenglicol. Los núcleos de grageas se proporcionan con cubiertas adecuadas que son resistentes a los jugos gástricos. Para este fin, se pueden utilizar soluciones concentradas de sacáridos, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Con el fin de producir cubiertas resistentes a los jugos gástricos, se pueden utilizarse soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o cubiertas de grageas, por ejemplo, para identificación o para caracterizar combinaciones de dosis del compuesto activo.

35 Los ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, o cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener un compuesto en forma de gránulos, que se puede mezclaron rellenos tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes, en forma de multipartículas extrudidas. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven con preferencia o se suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden añadir estabilizantes.

40 Las posibles preparaciones farmacéuticas 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 sintéticos naturales e hidrocarburos de parafina, entre otros. También es posible utilizar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de compuesto activo con un material de base tal como, por ejemplo, un triglicérido líquido, polietilenglicol, hidrocarburo de parafina.

45 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en una forma soluble en agua como, por ejemplo, una sal soluble en agua, solución alcalina o solución ácida. En forma alternativa, se puede preparar una suspensión del compuesto activo como una suspensión oleosa. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados para suspensión pueden incluir aceites grasos (por ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácidos grasos sintéticos (por ejemplo, oleato de etileno), 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 sódica, sorbitol, y/o dextrano. La

suspensión puede contener opcionalmente estabilizantes.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos, composiciones y métodos de la presente descripción. Las modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros normalmente encontrados en la terapia clínica que son evidentes para los expertos en la técnica a la vista de esta descripción están dentro del alcance de la descripción.

5

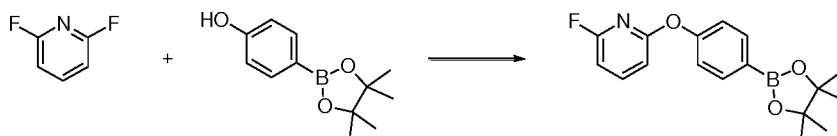
EJEMPLOS

Los ejemplos que no están comprendidos en las reivindicaciones anexas no están reivindicados.

EJEMPLO 1

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

10 Esquema 1

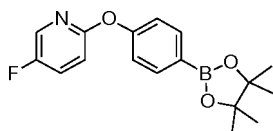


Un recipiente de vidrio sellado a presión que contenía la mezcla de 2,6-difluoropiridina (2,1 g, 18 mmol, Aldrich), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (4 g, 18 mmol) y CS_2CO_3 (7 g, 21 mmol, Aldrich) en DMF (25 mL) se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron en un evaporador rotativo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexano) para dar 2-fluoro-6-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridina en forma de líquido viscoso (3,6 g, 63%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,87 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,76 (1H, q, J = 7,6Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8Hz), 6,73 (1H, dd, J = 1,6, 8 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 2,8, 8Hz), 1,37 (12H, s). LC/MS: $m/z = 316$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. A menos que se indique otra cosa, todos los desplazamientos químicos de ^1H RMN informados en la presente se indican con la escala delta (δ).

20

Los siguientes dioxaborolanos se prepararon de una manera similar:

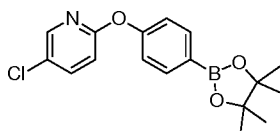
5-fluoro-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridina:



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 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: $m/z = 316$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

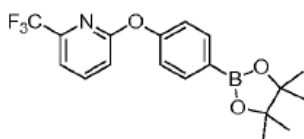
5-cloro-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piridina:



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,06 (1H, d, J = 2,8Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,56 (1H, dd, J = 2,8, 8,8Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,8Hz), 1,27 (12H, s). LC/MS: $m/z = 322$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

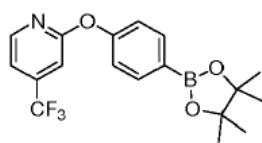
2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-6-(trifluorometil)piridina:

30



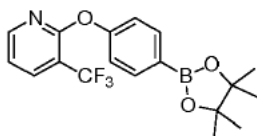
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,87 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,85 (1H, q, J = 7,6Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,19 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 8Hz), 1,38 (12H, s). LC/MS: $m/z = 366$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,35 (1H, d, $J = 5,2\text{Hz}$), 7,90 (2H, m), 7,22 (1H, m), 7,16 (3H, m), 1,37 (12H, s). LC/MS: $m/z = 366$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

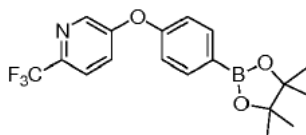
2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-3-(trifluorometil)piridina:



5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,30 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 8,01 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7,90 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,18 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,11 (1H, dd, $J = 4,8, 7,2\text{Hz}$), 1,37 (12H, s). LC/MS: $m/z = 366$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

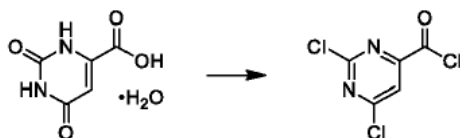


10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,51 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,88 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,65 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,37 (1H, dd, $J = 2,8, 8,8\text{Hz}$), 7,08 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 1,38 (12H, s). LC/MS: $m/z = 388$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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)

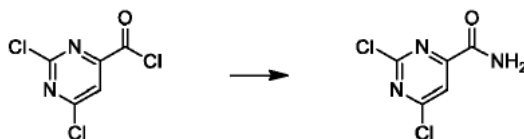
15 Esquema 2



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

20 Una mezcla de ácido orótico monohidrato (34,828 g, 200,0 mmol), oxiclorigenato de fósforo (100 mL, 1092 mmol) y 20 gotas de DMF se calentaron a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante la noche. Después de enfriar, la mezcla oscura se diluyó con 500 mL de hexanos y se agitó vigorosamente. La capa de hexano se decantó y se lavó rápidamente con agua (1 x 100 mL), luego salmuera (1 x 100 mL) y se secó sobre MgSO_4 . Las capas orgánicas se filtraron y se evaporaron cuidadosamente al vacío para dar cloruro de 2,6-dicloropirimidin-4-carbonilo en forma de un líquido amarillo claro (26,13 g, 123,6 mmol, 62% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,93 (1 H, s).

Esquema 3



25

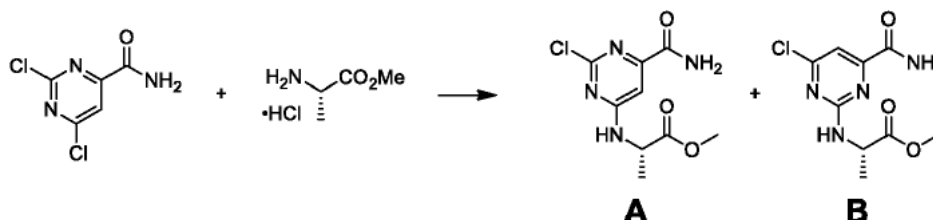
2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida:

A una solución de cloruro de 2,6-dicloropirimidin-4-carbonilo (26,13 g, 123,6 mmol) en Et_2O (500 mL) se añadió una mezcla de amoníaco 0,5 M en dioxano (250 mL, 125 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (22 mL, 126 mmol) gota a gota durante aproximadamente 50 minutos. Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró al vacío en un residuo y

se cromatografió en gel de sílice con 10-50% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el residuo sólido resultante se trituroó con 10 mL de 10% de EtOAc/hexanos y se filtró para dar 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido cristalino anaranjado (9,743 g, 50,74 mmol, 41% de rendimiento).

5 LC/MS: $m/z = 192,2 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,40 (1 H, br s), 8,16 (1 H, br s), 8,10(1 H, s).

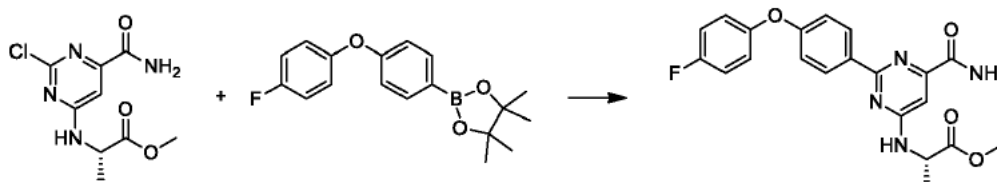
Esquema 4



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

10 A una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida (4,800 g, 25,00 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió 2-aminopropanoato de (S)-metilo clorhidrato (3,565 g, 25,54 mmol) e iPr_2NEt (9,60 mL, 55,11 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 20-60% de acetona en hexanos. Dos isómeros se obtuvieron de la cromatografía. El primer isómero para eluir era
15 2-((6-carbamoyl-2-cloropirimidin-4-il)amino)propanoato de (S)-metilo (A) y el segundo para eluir era 2-((4-carbamoyl-6-cloropirimidin-2-il)amino)propanoato de (S)-metilo (B). Por separado, las fracciones de producto apropiadas se evaporaron al vacío para dar 2-((6-carbamoyl-2-cloropirimidin-4-il)amino)propanoato (A) de (S)-metilo en forma de un polvo marrón (5,133 g, 19,84 mmol, 79% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 259,2 [M+H]^+$ y 2-((4-carbamoyl-6-cloropirimidin-2-il)amino)propanoato de (S)-metilo (B) en forma de un polvo marrón (0,652 g, 2,52 mmol, 10% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 259,2 [M+H]^+$.

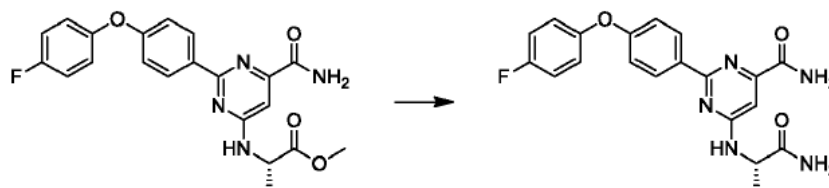
20 Esquema 5



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

25 A una suspensión de 2-((6-carbamoyl-2-cloropirimidin-4-il)amino)propanoato de (S)-metilo (5,133 g, 19,84 mmol) en dioxano (100 mL) se añadió 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). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con 500 mL de EtOAc y se lavó con salmuera (3 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se cromatografió en gel de sílice con 20-60% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron al vacío para dar el producto 2-((6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoato de (S)-metilo en forma de un sólido anaranjado amarillento (4,128 g, 10,05 mmol, 51% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 411,2 [M+H]^+$.

Esquema 6



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

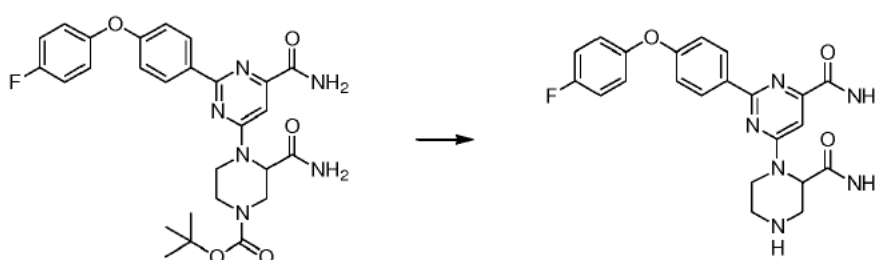
Una solución de 2-((6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoato de (S)-metilo (4,128 g, 10,05

mmol) en amoníaco 7 M en metanol (100 mL, 700 mmol) se calentó en un tubo sellado durante 3 días a 50 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se trituró con 150 mL de metanol y se filtró para obtener el primer lote de producto. El filtrado se evaporó y se cromatografió en gel de sílice con 50-100% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron al vacío. Este residuo se trituró con 40 mL de metanol y se filtró para dar el segundo lote de producto. El primer y el segundo lote de producto se combinaron y se trituraron una vez más con 10 mL de metanol, se filtraron y se secaron al vacío a 50 °C para dar (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 amarillado pálido (2,620 g, 6,63 mmol, 66% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 396,2 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,54 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1 H, s), 7,95 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,53 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,08 (1 H, s), 7,04-6,97 (3 H, m), 4,60-4,51 (1 H, m), 1,36 (3 H, d, J = 7,0 Hz).

EJEMPLO 3

Preparación de 6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 27)

Esquema 7



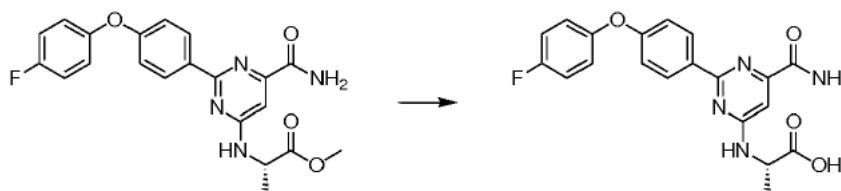
15 A una suspensión lechosa de 3-carbamoil-4-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0,363 g, 0,677 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (2 mL, 8 mmol). Después de agitar durante 3 días, la reacción se concentró al vacío. El residuo sólido se dividió en 10 mL de EtOAc y 2 mL de solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 . La mezcla se diluyó con 25 mL de EtOAc, 8 mL de agua y 25 mL de salmuera. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo cuatro veces con 25 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se trituró con 2 mL de 1:1 EtOAc / hexanos, se filtró y se evaporó una vez con 2 mL de 1:1 EtOAc / hexanos. El sólido se secó al vacío a 40 °C para dar el producto 6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo marrón pálido (0,212 g, 0,486 mmol, 72% de rendimiento).

25 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,50 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 7,36 (1 H, s), 7,19-7,08 (4 H, m), 7,03 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 5,32 (1 H, br s), 4,14 (1 H, br s), 3,62-3,47 (2 H, m), 3,19-3,12 (1 H, m), 3,08 (1 H, dd, J = 13,4 Hz, 5,0 Hz), 2,87 (1 H, dt, J = 12,7 Hz, 3,5 Hz). LC/MS: $m/z = 437,1 [M+H]^+$.

EJEMPLO 4

Preparación de ácido (S)-2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoico (comp. N.º 28)

Esquema 8

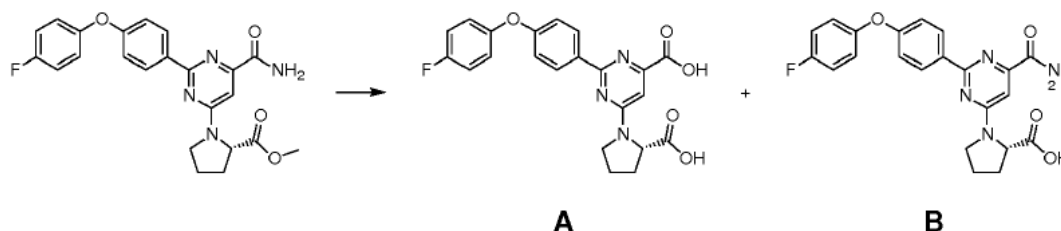


35 A una solución de 2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoato de (S)-metilo (0,123 g, 0,300 mmol) en 5:1 de THF / agua (5 mL) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (0,025 g, 0,60 mmol). Después de agitar 3 días, la reacción se neutralizó con HCl acuoso 1 N (0,60 mL). La mezcla se evaporó al vacío, luego se cromatografió usando HPLC en fase inversa con un gradiente del 40-100% de acetonitrilo en agua (+0,1% de TFA). Las fracciones de producto se reunieron y se concentraron para dar una suspensión sólida. Después de enfriar, el precipitado sólido se filtró, se enjuagó con agua y se secó al vacío a 50 °C para dar ácido (S)-2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoico en forma de un polvo blanco (0,049 g, 0,12 mmol, 41% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 12,57 (1 H, s), 8,50 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,29 (1 H, s), 8,12 (1 H, d, J = 6,1 Hz), 7,76 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,18-7,12 (2 H, m), 7,07 (1 H, s), 7,03 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 4,56 (1 H, m), 1,44 (3 H, d, J = 7,5 Hz). LC/MS: $m/z = 397,1 [M+H]^+$.

EJEMPLO 5

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

Esquema 9



5

A una mezcla de 1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo (0,439 g, 1,01 mmol) en 5:1 THF / agua (10 mL) se añadió LiOH·H₂O (0,084 g, 2,00 mmol). Después de agitar durante 3 días, la reacción se neutralizó con HCl acuoso 1 N (2,00 mL). La mezcla se evaporó al vacío luego se cromatografió usando HPCL en fase inversa con un gradiente del 40-100% de acetonitrilo en agua (+0,1% de TFA). El primer producto para eluir era el ácido (S)-6-(2-carboxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico (A) seguido por el ácido (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico (B). Por separado, las fracciones de producto para cada producto se reunieron y se concentraron para dar suspensiones sólidas. Los precipitados sólidos se filtraron, se enjuagaron con agua y se secaron al vacío a 50 °C para dar ácido (S)-6-(2-carboxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico (A) en forma de un polvo marrón claro (0,170 g, 0,402 mmol, 40% de rendimiento) y ácido (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)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-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico (A): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): Existe como una relación aproximada 80:20 de rotámeros: 13,71-12,30 (2 H, br m), 8,43 (0,4 H, d, J = 8,8 Hz), 8,37 (1,6 H, d, J = 8,8 Hz), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,20-7,13 (2 H, m), 7,09-6,99 (2,8 H, m), 6,79 (0,2 H, s), 4,62-4,55 (1 H, m), 3,87-3,48 (2 H, m), 2,38-2,29 (1 H, m), 2,24-1,98 (3 H, m). LC/MS: *m/z* = 424,1 [M+H]⁺. Ácido (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico (B): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): Existe como una relación aproximada 80:20 de rotámeros: 13,05 (0,2 H, br s), 12,60 (0,8 H, br s), 8,57 (0,4 H, d, J = 8,8 Hz), 8,51 (1,6 H, d, J = 8,8 Hz), 8,35 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,20-7,13 (2 H, m), 7,08-6,97 (2,8 H, m), 6,79 (0,2 H, s), 4,62-4,52 (1 H, m), 3,86-3,72 (0,4 H, m), 3,66-3,55 (1,6 H, m), 2,40-2,28 (1 H, m), 2,22-1,95 (3 H, m). LC/MS: *m/z* = 423,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 6

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

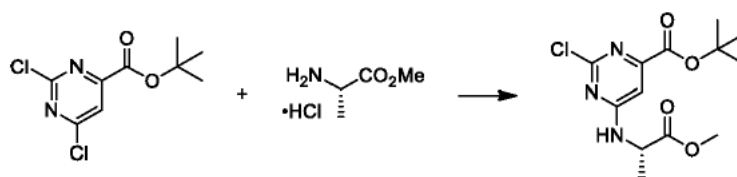
Esquema 10



2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de ter-butilo:

A una solución de cloruro de 2,6-dicloropirimidin-4-carbonilo (1,026 g, 4,85 mmol) en DCM (25 mL) se añadió iPr₂NEt (1,01 mL, 5,80 mmol) y t-butanol (0,51 mL, 5,3 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, luego se añadió piridina (0,39 mL, 4,8 mmol) y la agitación se continuó durante otra noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo resultante se cromatografió en gel de sílice con 0-40% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de ter-butilo en forma de un sólido ceroso anaranjado amarillento (0,310 g, 1,24 mmol, 26% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,15 (1 H, s), 1,56 (9 H, s). LC/MS: *m/z* = 271,1 [M+Na]⁺.

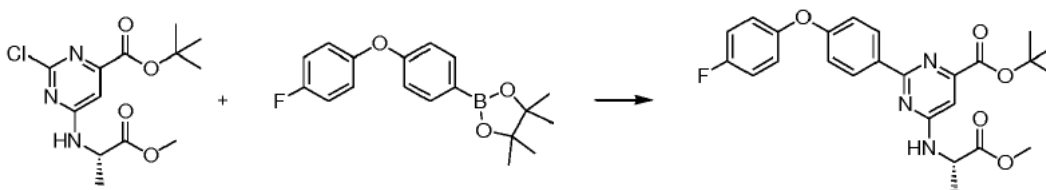
Esquema 11



2-cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo:

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

Esquema 12

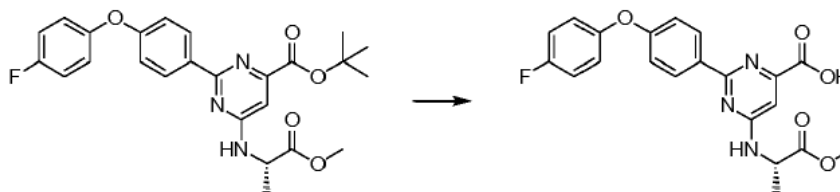


2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo (comp. N.º 32):

A una mezcla del 2-cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo (0,347 g, 1,10 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 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). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 80 °C durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 10-40% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-

carboxilato de (S)-ter-butilo en forma de una espuma blanquecina (0,316 g, 0,676 mmol, 61% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,31-8,25 (3 H, m), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,19-7,14 (2 H, m), 7,06 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,04 (1 H, s), 4,60-4,51 (1 H, m), 3,63 (3 H, s), 1,56 (9 H, s), 1,44 (3 H, d, $J = 7,2$ Hz). LC/MS: $m/z = 468,2 [M+H]^+$.

Esquema 13



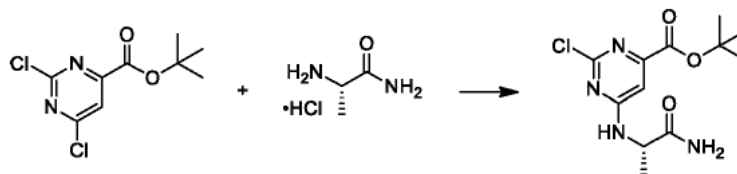
Sal de ácido trifluoroacético de ácido (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxílico (comp. N.º 33):

A una solución de 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo (0,312 g, 0,667 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (5 mL, 67 mmol). Después de agitar durante 3 días, la reacción se evaporó al vacío y el residuo se trituró con hexanos, se filtró y se secó bajo una corriente de nitrógeno para dar 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 como un polvo de color crema (0,326 g, 0,620 mmol, 93%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,36-8,26 (3 H, m), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,20-7,13 (2 H, m), 7,10-7,03 (3 H, m), 4,60-4,52 (1 H, m), 3,64 (3 H, s), 1,45 (3 H, d, $J = 7,2$ Hz). LC/MS: $m/z = 412,1 [M+H]^+$.

EJEMPLO 7

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

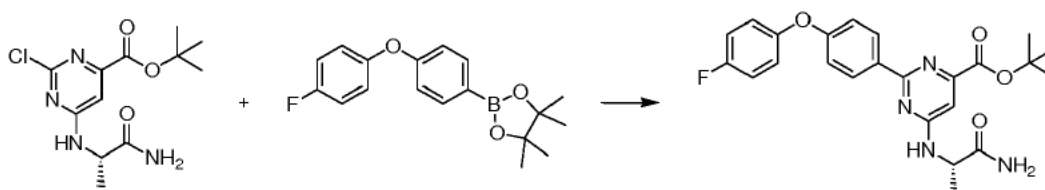
Esquema 14



6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo:

5 A una solución de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de ter-butilo (0,626 g, 2,51 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió (S)-2-aminopropanamida clorhidrato (0,319 g, 2,56 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,96 mL, 5,5 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h, luego se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando 50-100% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar 6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo en forma de una espuma blanquecina (0,628 g, 2,09 mmol, 83% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 301,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

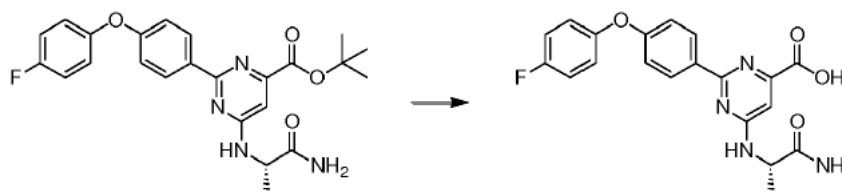
10 Esquema 15



6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo (comp. N.º 34):

15 A una mezcla de 6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo (0,628 g, 2,09 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,791 g, 2,52 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 M (2,1 mL, 4,2 mmol) y PdCl_2 (dppf) (0,087 g, 0,11 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 50-90% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar un residuo que se trituroó con 5 mL 1:1 de EtOAc / hexanos. El sólido se filtró, se enjuagó dos veces con 2 mL 1:1 de EtOAc / hexanos y se secó al vacío para dar 6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo en forma de un polvo de color crema (0,537 g, 1,19 mmol, 57% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,36 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,97 (1 H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,54 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,09-6,99 (4 H, m), 4,59-4,50 (1 H, m), 1,55 (9 H, s), 1,36 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 453,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 16



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

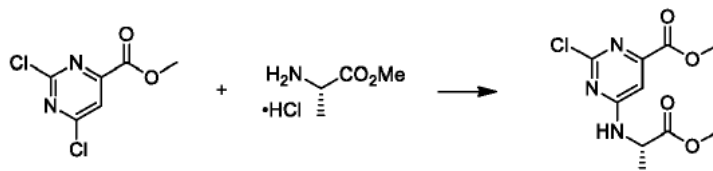
30 A una suspensión de 6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo (0,426 g, 0,941 mmol) en DCM (10 mL) se añadió TFA (5 mL, 67 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se evaporó al vacío y el residuo se trituroó con 3 mL de acetonitrilo, se filtró, se enjuagó una vez con 1 mL de acetonitrilo y se secó al vacío a 40 °C para dar ácido (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(4-

fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico en forma de un polvo blanquecino (0,343 g, 0,865 mmol, 92% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,40 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,05 (1 H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,56 (1 H, s), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,19-7,14 (2 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,07-7,01 (3 H, m), 4,61-4,52 (1 H, m), 1,37 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 397,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 EJEMPLO 8

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

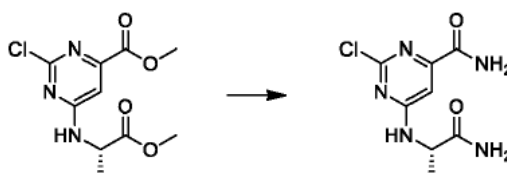
Esquema 17



5 2-cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo:

A una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (5,175 g, 25,00 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se añadió 2-aminopropanoato de (S)-metilo clorhidrato (3,497 g, 25,05 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (9,6 mL, 55,1 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche luego se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice con 30-70% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para obtener 2-cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo en forma de un aceite anaranjado amarillento espeso (4,194 g, 15,33 mmol, 61% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 274,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

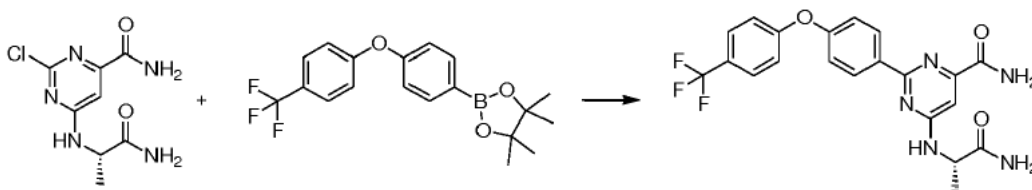
Esquema 18



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

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

20 Esquema 19



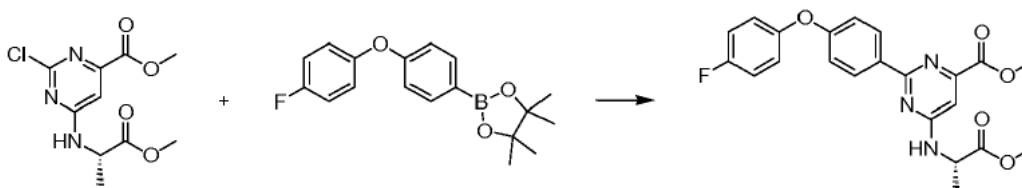
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

25 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 añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (0,403 g, 1,11 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 M (1,0 mL, 2,0 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,044 g, 0,054 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 50-100% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el sólido resultante se trituró con 2 mL de MeOH, se filtró y se secó al vacío a 42 °C para dar (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). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,61 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1 H, s), 7,98 (1 H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,80-7,73 (3 H, m), 7,55 (1 H, s), 7,25-7,16 (4 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,01 (1 H, s), 4,62-4,53 (1 H, m), 1,37 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 446,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 9

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

Esquema 20

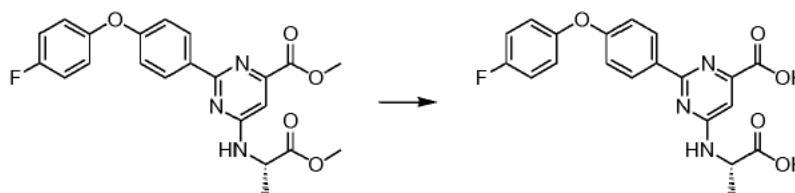


2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo (comp. N.º 39):

- 5 A una mezcla de 2-cloro-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo (4,826 g, 17,63 mmol) en dioxano (100 mL) se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

(6,651 g, 21,17 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 M (17,6 mL, 35,2 mmol) y PdCl_2 (dppf) (0,727 g, 0,89 mmol). El recipiente se lavó con argón, se selló y se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 30 minutos. El recipiente se rompió. La mayor parte posible de la mezcla de reacción se dividió en metanol y hexanos. Los hexanos se removieron y la capa de metanol se lavó una segunda vez. La fracción metanólica se evaporó al vacío y se cromatografió en gel de sílice con 20-60% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se aislaron y se evaporaron al vacío y se cromatografiaron una segunda vez en gel de sílice con 10-50% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el sólido resultante se trituroó con 2 mL de MeOH, se filtró, se enjuagó una vez con 1 mL de MeOH y se secó al vacío a 40 °C para dar 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo en forma de un polvo amarillo (0,140 g, 0,329 mmol, 2% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,34-8,25 (3 H, m), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,14 (2 H, m), 7,10 (1 H, s), 7,06 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,60-4,52 (1 H, m), 3,89 (3 H, s), 3,64 (3 H, s), 1,45 (3 H, d, $J = 7,2$ Hz). LC/MS: $m/z = 426,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 21



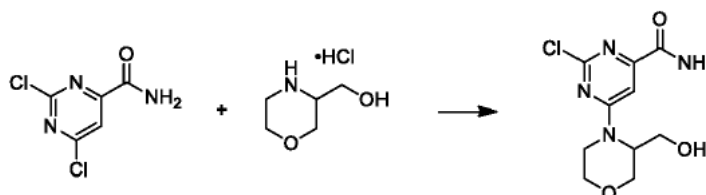
- 20 Ácido (S)-6-((1-carboxietil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico:

A una solución de 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo (0,125 g, 0,294 mmol) en 5:1 THF / agua (5 mL) se añadió en porciones durante 2 días $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,030 g, 0,71 mmol). Después de la adición final, la reacción se agitó durante 2 h, luego se diluyó con 5 mL de agua y se neutralizó con 0,70 mL de solución acuosa de HCl 1 N. El sólido resultante se filtró, se secó al vacío a 40 °C, se trituroó con 2 mL de 20% de EtOAc en hexanos, luego hexanos, se filtró y se secó al vacío a 40 °C para dar ácido (S)-6-((1-carboxietil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico en forma de un polvo marrón pálido (0,094 g, 0,24 mmol, 81%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 13,21 (1 H, br s), 12,63 (1 H, br s), 8,37 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,16 (1 H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,08 (1 H, s), 7,05 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 4,57-4,47 (1 H, m), 1,44 (3 H, d, $J = 7,2$ Hz). LC/MS: $m/z = 398,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 EJEMPLO 10

Preparación de 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 41)

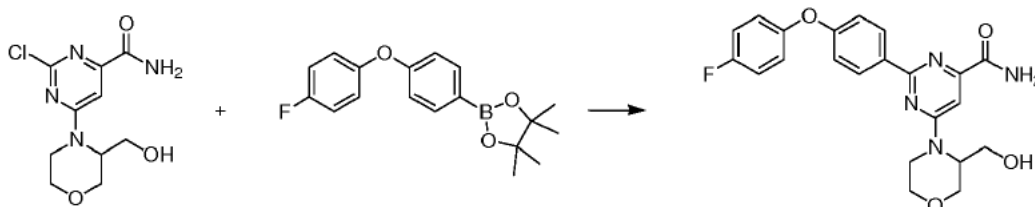
Esquema 22



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

- 5 A una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida (0,384 g, 2,00 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió morfolin-3-ilmetanol clorhidrato (0,310 g, 2,02 mmol) e iPr_2NEt (0,77 mL, 4,4 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 25-75% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para obtener 2-cloro-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido marrón pálido (0,501 g, 1,84 mmol, 92% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 273,2 [M+H]^+$.

Esquema 23



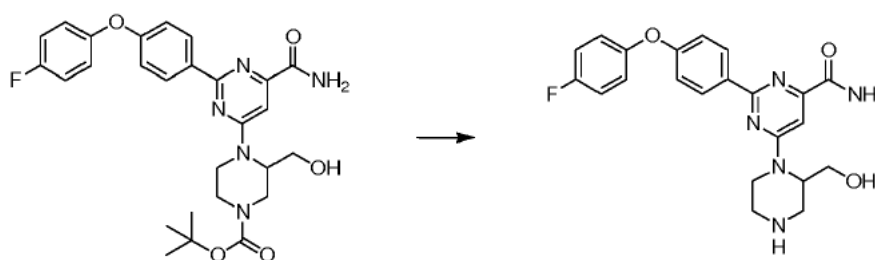
2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida:

- 10 A una mezcla de 2-cloro-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida (0,501 g, 1,84 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió 2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,637 g, 2,03 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 M (1,8 mL, 3,6 mmol) y $PdCh(dppf)$ (0,078 g, 0,096 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 25-75% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto que eran menos del 15 97% isoméricamente puras se evaporaron al vacío y el sólido resultante se trituró con 3 mL de acetona, se filtró y se evaporó con 1 mL de acetona. Este sólido luego se combinó con las fracciones de la cromatografía que eran más del 97% isoméricamente puras. Este material combinado se trituró con 5 mL de acetona, se filtró y se evaporó una vez con 5 mL de acetona. El sólido se secó al vacío a 40 °C para obtener 2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo blanquecino (0,384 g, 0,905 mmol, 49% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,54 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,35 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,22 (1 H, s), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,04 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 4,99 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 4,60 (1 H, s muy amplio), 4,14 (1 H, s muy amplio), 4,04 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,94 (1 H, dd, J = 11,6 Hz, 3,5 Hz), 3,76-3,68 (1 H, m), 3,59-3,43 (3 H, m), 3,25-3,13 (1 H, m). LC/MS: $m/z = 425,1 [M+H]^+$.

EJEMPLO 11

- 25 Preparación de 2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)-6-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 48)

Esquema 24

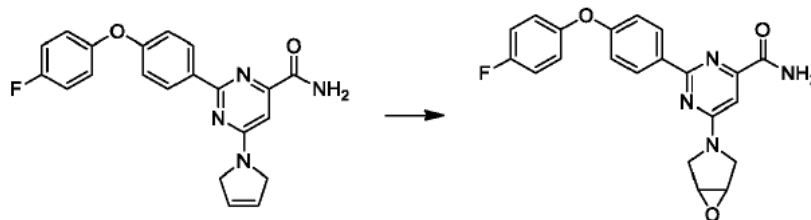


- 30 A una solución de 4-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (0,848 g, 1,62 mmol) en dioxano (25 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (5 mL, 20 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con 10 mL de acetonitrilo, se filtró y se evaporó con 10 mL de acetonitrilo. El sólido luego se suspendió sucesivamente y se filtró tres veces de acetonitrilo caliente. El residuo sólido luego se dividió en 10 mL de EtOAc y 2 mL de solución acuosa 2 M de Na_2CO_3 . La mezcla se diluyó con 50 mL de EtOAc y 25 mL de agua, la capa orgánica se retiró y la emulsión acuosa se lavó una vez más con 50 mL de EtOAc. La emulsión acuosa se filtró y se evaporó con agua. El sólido pastoso resultante se trituró con 2 mL de acetonitrilo, se filtró, se enjuagó una vez con 1 mL de acetonitrilo y se secó al vacío para dar 2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)-6-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo marrón pálido (0,198 g, 0,468 mmol, 29% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 8,52 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,22-7,12 (3 H, m), 7,04 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 4,85 (1 H, s), 4,79-4,60 (1 H, s muy amplio), 3,83-3,74 (1 H, m), 3,56 (1 H, br s), 3,17-3,09 (1 H, m), 3,05-2,94 (2 H, m), 2,73-2,65 (1 H, m), 2,63-2,54 (1 H, m), 2,49-2,32 (2 H, m). LC/MS: $m/z = 424,2 [M+H]^+$.

EJEMPLO 12

Preparación de 6-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 49)

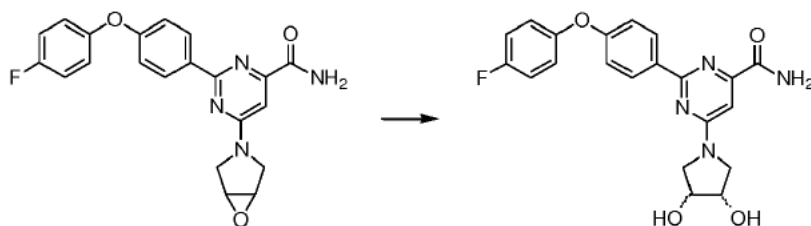
Esquema 25



6-(6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

- 5 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) se añadió mCPBA (0,201 g, 0,897 mmol, 77% de sólido). Después de 2 h, se añadió más mCPBA (0,198 g, 0,883 mmol, 77% de sólido). Después de agitar durante la noche, más mCPBA se añadió (0,202 g, 0,901 mmol, 77% de sólido) y la reacción se calentó a reflujo. Después 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
- 10 reflujo durante la noche. Una vez enfriada, la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de DCM, se lavó dos veces con 25 mL de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una vez con 25 mL de salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron en un residuo. El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice con 25-75% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el sólido resultante se trituró con 1 mL de acetona, se filtró, se enjuagó una vez con 0,5 mL de acetona y se secó al vacío a 40 °C para dar
- 15 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]⁺.

Esquema 26



(racémico, trans diol)

- 20 6-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

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) se añadió a solución al 60% de HClO₄ (0,1 mL). Después de agitar durante la noche, la reacción se calentó a 50 °C durante 2 días. Después la reacción, se enfrió, se neutralizó con NaHCO₃ y se evaporó al vacío. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice con 50-100% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron y el residuo resultante se disolvió en 1 mL de acetonitrilo con calentamiento. Después del calentamiento, se formó un sólido. El sólido se filtró y se evaporó una vez con 1 mL de acetonitrilo. El sólido restante se suspendió en 1 mL de acetonitrilo caliente, se filtró y se secó al aire para dar

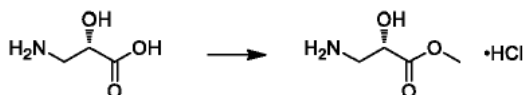
25 6-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo cristalino (0,009 g, 0,02 mmol, 17%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,55 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,34 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,05 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 6,90 (1 H, s), 5,29 (1 H, d, J = 3,7 Hz), 5,22 (1 H, d, J = 3,3 Hz), 4,14-4,10 (1 H, m), 4,09-4,05 (1 H, m), 3,76-3,63 (3 H, m), 3,35-3,30 (1 H, m). LC/MS: *m/z* = 411,1 [M+H]⁺.

30

EJEMPLO 13

- 35 Preparación de (S)-6-((3-amino-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 50)

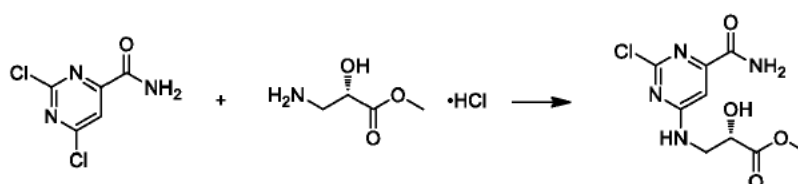
Esquema 27



3-amino-2-hidroxipropoato de (S)-metilo clorhidrato:

A una suspensión helada de ácido (S)-3-amino-2-hidroxipropoico (0,904 g) en MeOH (15 mL) se añadió SOCl_2 (2,0 mL, 27 mmol) durante ~2,5 minutos. Después de la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se evaporó al vacío. MeOH se añadió y la mezcla se evaporó al vacío una segunda vez para obtener el producto 3-amino-2-hidroxipropoato de (S)-metilo clorhidrato en forma de un aceite incoloro. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,16 (3 H, s), 6,36 (1 H, s), 4,38 (1 H, br d, $J = 8,3$ Hz), 3,68 (3 H, s), 3,10 (1 H, dd, $J = 12,9$ Hz, 3,7 Hz), 2,90 (1 H, dd, $J = 12,9$ Hz, 8,6 Hz).

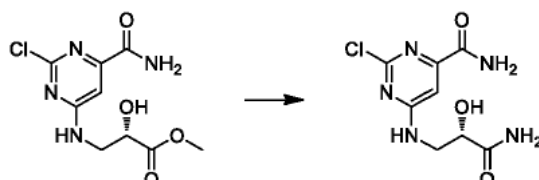
Esquema 28



3-((6-carbamoyl-2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxipropoato de (S)-metilo:

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

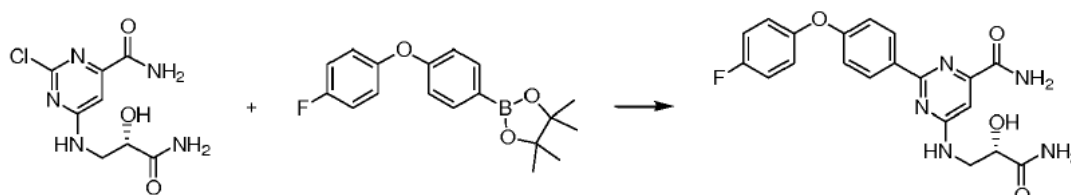
Esquema 29



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

Una mezcla de 3-((6-carbamoyl-2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxipropoato de (S)-metilo (0,421 g, 1,53 mmol) y amoníaco 7 M en MeOH (10 mL, 70 mmol) se calentaron en un tubo sellado a 50°C durante la noche. El sólido precipitado se filtró de la mezcla de reacción caliente, se enjuagó una vez con 5 mL de MeOH y se secó al aire para dar (S)-6-((3-amino-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo marrón claro (0,372 g, 1,43 mmol, 94% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 260,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Esquema 30



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

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 añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,494 g, 1,57 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 M (1,45 mL, 2,90 mmol) y PdCl_2 (dppf) (0,063 g, 0,077 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se trituró con 25 mL de acetona. El sólido insoluble se filtró y se lavó sucesivamente con agua, MeOH, HCl

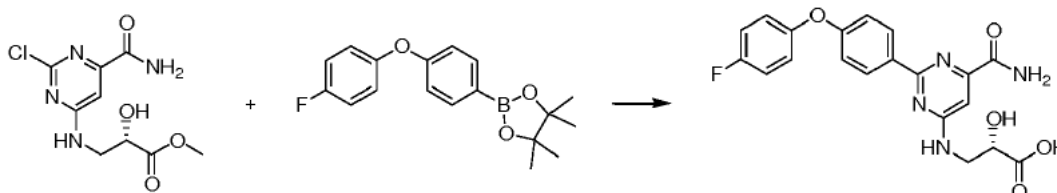
acuoso 1 N, agua y MeOH. El sólido luego se disolvió en 3 mL de DMSO con calentamiento y se diluyó con 15 mL de MeOH. Después de reposar, la solución depositó un sólido que se filtró y se enjuagó dos veces con 5 mL de MeOH y una vez con 2:1 acetonitrilo / DMSO. El sólido restante se purificó por cromatografía en fase inversa usando un gradiente del 40-70% de acetonitrilo en agua (+0,1% de TFA). Las fracciones de producto se reunieron y se liofilizaron para dar (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). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,54 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,26 (1 H, s), 7,91-7,84 (1 H, m), 7,73 (1 H, s), 7,33-7,23 (4 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,08-7,01 (3 H, m), 5,78 (1 H, br s), 4,14-4,07 (1 H, m), 3,92-3,83 (1 H, m), 3,53-3,45 (1 H, m). LC/MS: $m/z = 412,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 EJEMPLO 14

Preparación de ácido (S)-3-((6-carbamoi-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiopropanoico (comp. N.º 51)

Esquema 31



15 A una mezcla de 3-((6-carbamoi-2-cloropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiopropanoato de (S)-metilo (0,408 g, 1,49 mmol) en dioxano (10 mL) se añadieron 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,517 g, 1,65 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 M (1,50 mL, 3,00 mmol) y PdCl_2 (dppf) (0,066 g, 0,081 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetona y se decantó. Se añadió agua al residuo insoluble para preparar una suspensión. El sólido se filtró, se lavó sucesivamente con agua, acetona, HCl acuoso 1 N, luego MeOH. El sólido se secó al vacío a 40 °C para dar el producto ácido (S)-3-((6-carbamoi-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiopropanoico en forma de un polvo marrón claro (0,053 g, 0,13 mmol, 9% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 12,61 (1 H, s), 8,53 (2 H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,27 (1 H, s), 7,99-7,93 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,08-7,01 (3 H, m), 5,60 (1 H, s), 4,26 (1 H, s), 3,90-3,80 (1 H, s), 3,64-3,54 (1 H, m). LC/MS: $m/z = 413,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 EJEMPLO 15

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

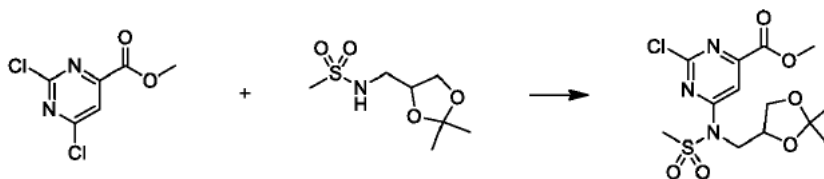
Esquema 32



30 N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metansulfonamida:

A una solución de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (4,616 g, 35,19 mmol) en éter dietílico (100 mL) se añadió piridina (2,90 mL, 35,9 mmol). Una solución de cloruro de metansulfonilo (2,75 mL, 35,4 mmol) en éter dietílico (50 mL) se añadió a la solución de amina durante 30 minutos. Después de agitar durante 2 h, la reacción se lavó una vez con 25 mL de agua, luego dos veces con 25 mL de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó en un residuo. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 0-100% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metansulfonamida en forma de un aceite casi incoloro (0,875 g, 4,18 mmol, 12% de rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7,17 (1 H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,13-4,06 (1 H, m), 3,98 (1 H, dd, $J = 8,3$ Hz, 6,4 Hz), 3,66 (1 H, dd, $J = 8,3$ Hz, 5,7 Hz), 3,09-2,98 (2 H, m), 2,91 (3 H, s), 1,33 (3 H, s), 1,26 (3 H, s).

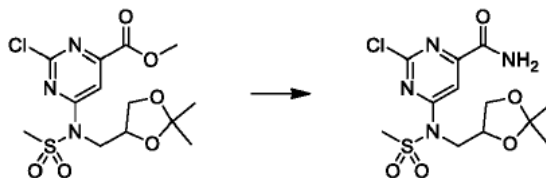
40 Esquema 33



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

A una solución de N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metansulfonamida (0,875 g, 4,18 mmol) en DMF (25 mL) se añadió 60% de NaH en aceite mineral (0,193 g, 4,83 mmol). Después 10 minutos, se añadió 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (0,871 g, 4,21 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó en 100 mL de agua y se extrajo tres veces con 50 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con 25 mL de salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a un residuo. El residuo se cromatografió en gel de sílice con 30-60% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se concentraron al vacío. Después de reposar durante la noche, se formó un sólido cristalino. El sólido se decantó y se secó al vacío para dar 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: $m/z = 380,2 [M+H]^+$.

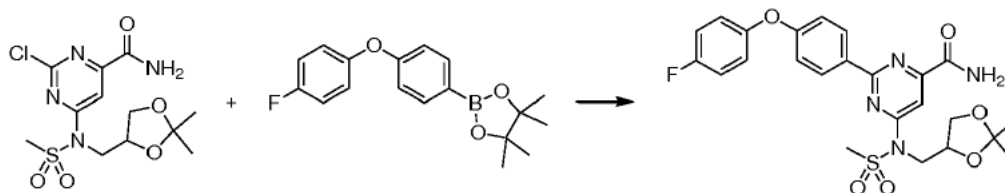
Esquema 34



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

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) se añadió amoníaco 7 M en MeOH (10 mL, 70 mmol). Se inició como una suspensión, luego se disolvió y luego dio un precipitado. Después de 3 h, el sólido se filtró, se enjuagó una vez con 5 mL de MeOH y se secó al aire para dar 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: $m/z = 365,2 [M+H]^+$.

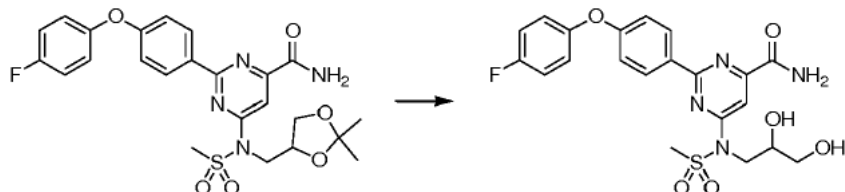
Esquema 35



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

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 añadió 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,379 g, 1,21 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2 M (1,0 mL, 2,0 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,046 g, 0,056 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 80 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío en un residuo. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 30-80% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron en un residuo y se trituraron con 5 mL 1:1 de EtOAc / hexanos. El sólido se filtró, se enjuagó dos veces con 1 mL 1:1 de EtOAc / hexanos y se secó al vacío a 40 °C para dar 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 anaranjado amarillado (0,416 g, 0,805 mmol, 80% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,61-8,55 (3 H, m), 8,01 (1 H, s), 7,94-7,91 (1 H, m), 7,33-7,26 (2 H, m), 7,23-7,17 (2 H, m), 7,10 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 4,44-4,37 (1 H, m), 4,35-4,28 (1 H, m), 4,22-4,15 (1 H, m), 4,07 (1 H, dd, J = 8,8 Hz, 6,6 Hz), 3,81 (1 H, dd, J = 8,6 Hz, 5,3 Hz), 3,52 (3 H, s), 1,35 (3 H, s), 1,23 (3 H, s). LC/MS: $m/z = 517,2 [M+H]^+$.

Esquema 36



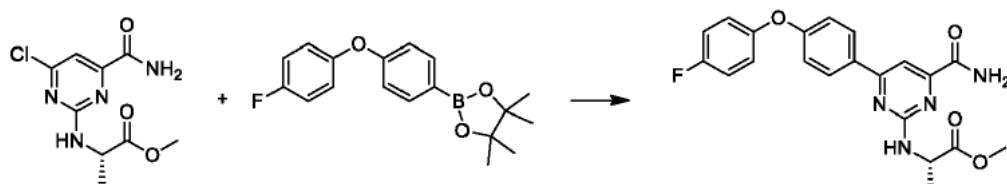
6-(N-(2,3-dihidroxiopropil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

- 5 A una suspensión de 6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)sulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (0,308 g, 0,596 mmol) en 85:15 DCM / MeOH (5 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (1,0 mL). Después de 1 hora, se añadió agua (0,5 mL) y se formó un sólido. Después 1 hora, el sólido se filtró y se lavó sucesivamente dos veces con 2 mL DCM, dos veces con 1 mL de MeOH, una vez con 3 mL de MeOH y dos veces con 1 mL de DCM. El sólido se secó al vacío a 40 °C para dar 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). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,63-8,54 (3 H, m), 8,01 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,33-7,26 (2 H, m), 7,23-7,17 (2 H, m), 7,09 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 5,08 (1 H, d, J = 5,5 Hz), 4,80 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 4,31-4,24 (1 H, m), 4,05-3,96 (1 H, m), 3,86-3,77 (1 H, m), 3,54 (3 H, s), 3,45-3,35 (2 H, m). LC/MS: *m/z* = 477,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 16

- 15 Preparación de (S)-2-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 54; compuesto de referencia)

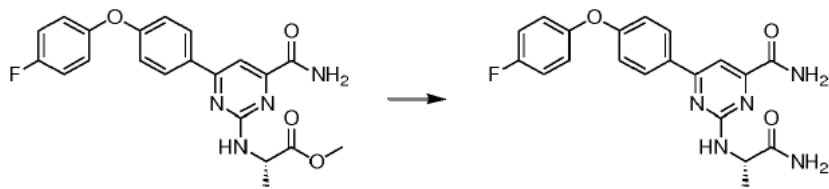
Esquema 37



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

- 20 A una mezcla de 2-((4-carbamoil-6-cloropirimidin-2-il)amino)propanoato de (S)-metilo (0,642 g, 2,48 mmol) en dioxano (12,5 mL) se añadió 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,861 g, 2,74 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2 M (2,50 mL, 5,00 mmol) y PdCl₂ (dppf) (0,105 g, 0,129 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 20-60% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar 2-((4-carbamoil-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-il)amino)propanoato de (S)-metilo en forma de un vidrio amarillo amarillado (0,911 g, 2,22 mmol, 89% de rendimiento). LC/MS: *m/z* = 411,2 [M+H]⁺.

Esquema 38



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

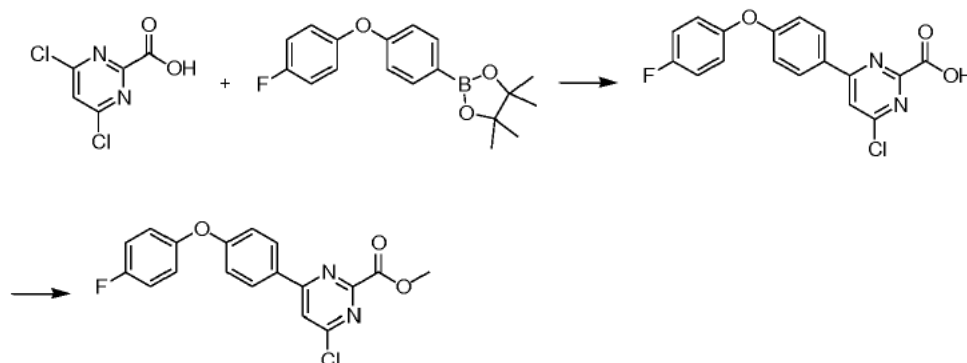
- 30 Una solución de 2-((4-carbamoil-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-il)amino)propanoato de (S)-metilo (0,911 g, 2,22 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (20 mL, 140 mmol) se calentó en un tubo sellado durante 4 días a 50 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 50-100% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el sólido resultante se trituró con 10 mL 1:1 de acetona / hexanos. El sólido se filtró, se enjuagó una vez con 5 mL 1:1 de acetona / hexanos y se secó al vacío a 40 °C para dar (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). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD): 8,20 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,76 (1 H, s), 7,21-7,08 (4 H, m), 7,06 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,47 (1 H, br s), 1,54 (3 H, d, $J = 7,2$ Hz). LC/MS: $m/z = 396,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 17

- 5 Preparación de (S)-4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-carboxamida (comp. N.º 55; compuesto de referencia)

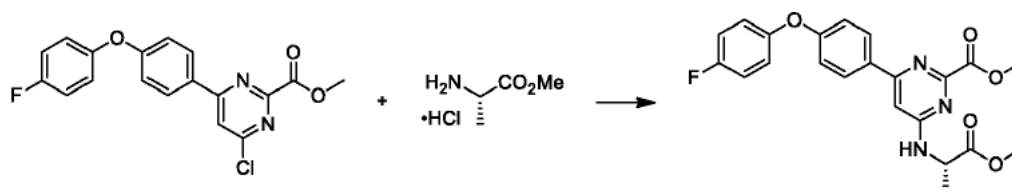
Esquema 39



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

- 10 A una mezcla de ácido 4,6-dicloropirimidin-2-carboxílico (1,931 g, 10,01 mmol) en dioxano (50 mL) se añadió 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,459 g, 11,01 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 M (10,0 mL, 20,0 mmol) y PdCl_2 (dppf) (0,413 g, 0,506 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante 5 h. Después de enfriar, la reacción se dividió en 100 mL de EtOAc y 50 mL de agua. Se formó algo de sólido y se filtró. Las capas orgánicas se separaron y se lavaron una vez más con 25 mL de salmuera que hizo que se formara más sólido. La capa orgánica y los sólidos filtrados se recombinaron y se evaporaron al vacío. A este residuo, se añadió MeOH (100 mL) y H_2SO_4 concentrado (1 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, luego se enfrió y se neutralizó por adición de NaHCO_3 sólido. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 5-30% de EtOAc / hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron y el residuo se trituró con 10 mL 1:1 de EtOAc / hexanos. El sólido se filtró, se enjuagó dos veces con 2 mL 1:1 de EtOAc / hexanos y se secó al aire para dar 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: $m/z = 359,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15
- 20

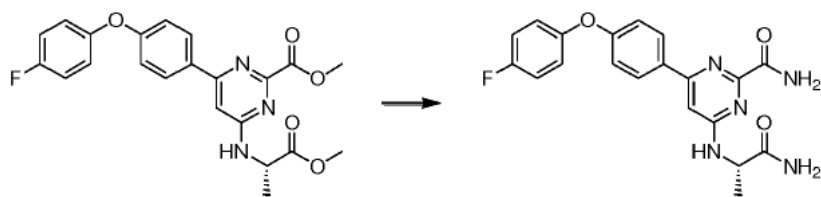
Esquema 40



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

- 25 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 añadió 2-aminopropanoato de (S)-metilo clorhidrato (0,310 g, 2,22 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0,77 mL, 4,4 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h, luego 80 °C durante 6 días. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 20-60% de EtOAc / hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-2-carboxilato de (S)-metilo en forma de un aceite marrón pálido (0,479 g, 1,13 mmol, 56% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 426,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30

Esquema 41



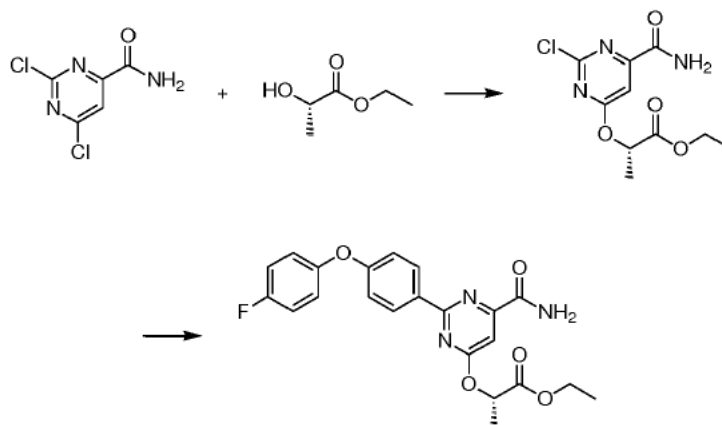
(S)-4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-2-carboxamida:

Una solución de 4-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-2-carboxilato de (S)-metilo (0,479 g, 1,13 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (70 mmol) se calentó en un tubo sellado durante la noche a 50 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El residuo se trituró con 5 mL 1:1 de acetona / hexanos, se filtró, se enjuagó una vez con 5 mL 1:1 de acetona / hexanos y se secó al vacío a 40 °C para dar (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). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,08 (2 H, br d, J = 6,6 Hz), 8,01 (1 H, s), 7,77 (1 H, br d, J = 6,8 Hz), 7,66 (1 H, s), 7,55 (1 H, s), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,21-7,14 (2 H, m), 7,13-7,04 (4 H, m), 4,69-4,58 (1 H, m), 1,33 (3 H, d, J = 6,8 Hz). LC/MS: *m/z* = 396,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 18

Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 56)

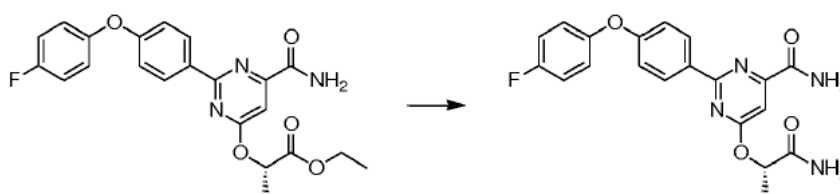
Esquema 42



2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)propanoato de (S)-etilo:

A una solución de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxamida (0,385 g, 2,01 mmol) en THF (10 mL) se añadió 2-hidroxipropanoato de (S)-etilo (0,26 mL, 2,3 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de acetona en hielo seco y se añadió 60% de NaH en aceite mineral (0,094 g, 2,4 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente y después de 2 h, se neutralizó con 2 mL de solución al 10% de ácido cítrico. La mezcla de reacción se dividió en 50 mL de EtOAc y 25 mL de salmuera y la fracción orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió 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), Na₂CO₃ acuoso 2 M (2,0 mL, 4,0 mmol) y PdCl₂ (dppf) (0,091 g, 0,11 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatógrafió en gel de sílice con 10-50% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar 2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)propanoato de (S)-etilo en forma de un aceite marrón pálido (0,762 g, 1,79 mmol, 90% de rendimiento). LC/MS: *m/z* = 426,2 [M+H]⁺.

Esquema 43



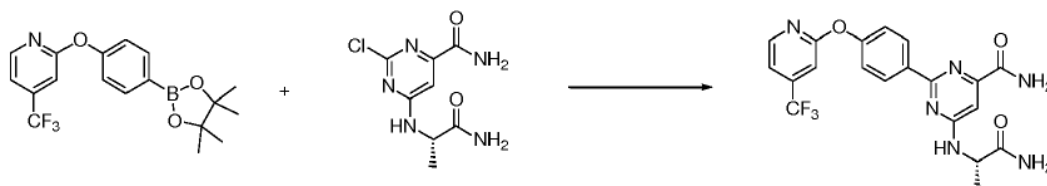
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

Una solución de 2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)propanoato de (S)-etilo (0,762 g, 1,79 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (10 mL, 70 mmol) se calentó en un tubo sellado durante la noche a 50 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 25-100% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el residuo se trituró con 5 mL de MeOH. El sólido se filtró y se enjuagó otra vez con 2 mL de MeOH. El filtrado de MeOH y los lavados se evaporaron al vacío y se trituraron con 2 mL de MeOH, se filtraron y se evaporaron otra vez con 1 mL de MeOH. El primer y el segundo lote de sólido se combinaron y se secaron al vacío a 40 °C para dar (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). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,59 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,50 (1 H, s), 7,96 (1 H, s), 7,69 (1 H, s), 7,33-7,25 (2 H, m), 7,24 (1 H, s), 7,23-7,15 (3 H, m), 7,06 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 5,36 (1 H, q, J = 6,8 Hz), 1,52 (3 H, d, J = 7,0 Hz). LC/MS: m/z = 397,0 [M+H]⁺.

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 (comp. N.º 57)

Esquema 44

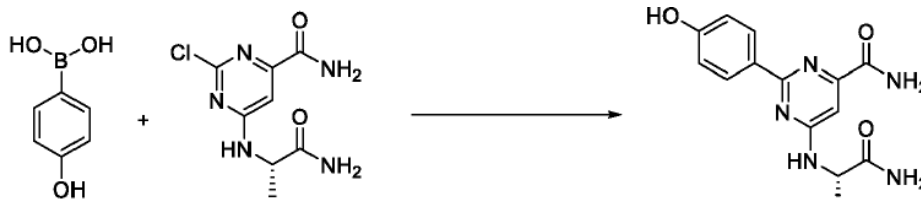


Un vial de vidrio sellado que contenía una mezcla de 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-4-(trifluorometil)piridina (182 mg, 0,5 mmol), amida de ácido 6-(1-carbamoil-etilamino)-2-cloro-pirimidin-4-carboxílico (122 mg, 0,5 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (28 mg, 0,04 mmol, Aldrich), CS₂CO₃ (325 mg, 1 mmol, Aldrich) en un disolvente mixto de etilenglicoldimetiléter (1 mL), agua (1 mL) y etanol (0,5 mL) se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera (2 mL) y se extrajo con EtOAc (2 X 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron en un evaporador rotativo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar (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 luego se trituró con metanol y se secó al vacío (59 mg, 26%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,32 (1H, br), 7,98 (1H, d, J = 6,8Hz), 7,74 (1H, bs), 7,57-7,52 (3H, m), 7,27 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,13 (1H, s), 7,02 (1H, bs), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,2 Hz). LC/MS: m/z = 447 [M+H]⁺.

EJEMPLO 20

Preparación de amida de ácido 6-((S)-1-carbamoil-etilamino)-2-(4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (comp. N.º 65; compuesto de referencia)

Esquema 45

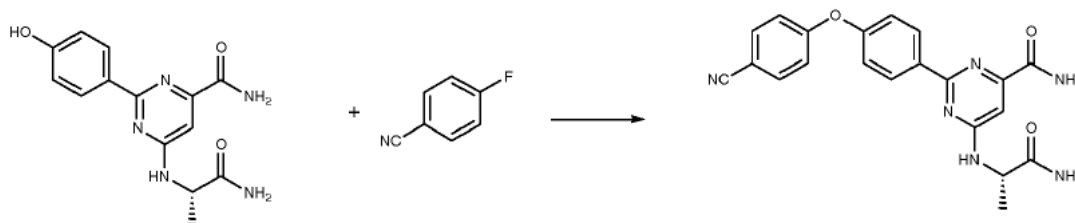


Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con ácido 4-hidroxifenilborónico (1 g, 7,25 mmol), amida de ácido 6-((S)-1-carbamoil-etilamino)-2-cloro-pirimidin-4-carboxílico (7,25 mmol, 1,76 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (Aldrich, 0,5 mmol, 0,3562 g), Na₂CO₃ (7,25 mL, solución acuosa 2 M) y dioxano (5 mL). El recipiente se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 100 °C durante 16 h en cuyo momento la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en 50% de MeOH en DCM, se filtró al vacío y la torta filtrante se descartó. El filtrado se concentró a presión reducida y se suspendió en DCM, se agitó durante una hora y se filtró por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo marrón claro (2 g, 91%). ¹H RMN (CD₃OD) 8,25-8,09 (m, 2 H), 7,09-6,92 (m, 1 H), 6,82-6,70 (m, 2 H), 4,62-4,40 (m, 1 H), 1,49-1,31 (m, 3 H). LC/MS: m/z 301[M+H]⁺.

EJEMPLO 21

Preparación de amida de ácido 6-((S)-1-carbamoil-etilamino)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-pirimidin-4-carboxílico (comp. N.º 66)

Esquema 46

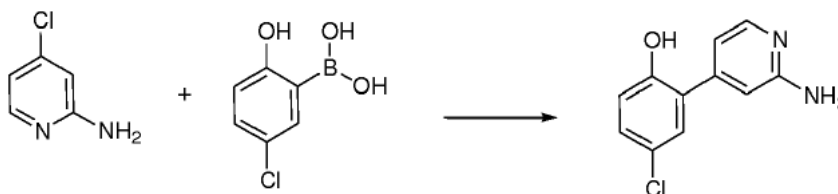


5
 10 Un vial de 50 mL con un septo de tapa a rosca se cargó con amida de ácido 6-((S)-1-carbamoil-etilamino)-2-(4-hidroxi-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (100 mg, 0,3 mmol), 4-fluorobeno-nitrilo (40 mg, 0,3 mmol), carbonato de potasio (92 mg, 0,7 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 mL). El recipiente se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 100 °C durante 16 h en cuyo momento la reacción estaba completa. La mezcla luego se diluyó con 20 mL de agua y se extrajo con 2 x 20 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 20% de metanol/cloroformo y se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice. Las fracciones que contenían el material deseado se concentraron y se suspendieron en una solución de 20% de EtOAc/hexano. La suspensión se filtró al vacío y se dejó pasar aire sobre la torta durante una hora. La torta luego se transfirió a un vial de centelleo, se pulverizó y se calentó al vacío durante una hora para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg, 33%). ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,66-8,59 (m, 2 H), 8,35-8,28 (s, 1 H), 8,02-7,95 (m, 1 H), 7,91-7,84 (m, 2 H), 7,79-7,70 (s, 1 H), 7,59-7,51 (s, 1 H), 7,25-7,15 (m, 4 H), 7,14-7,08 (s, 1 H), 7,05-6,97 (s, 1 H), 4,64-4,49 (m, 1 H), 1,43-1,31 (m, 3 H). LC/MS: *m/z* 402 [M+H]⁺.

EJEMPLO 22

20 Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 67; compuesto de referencia)

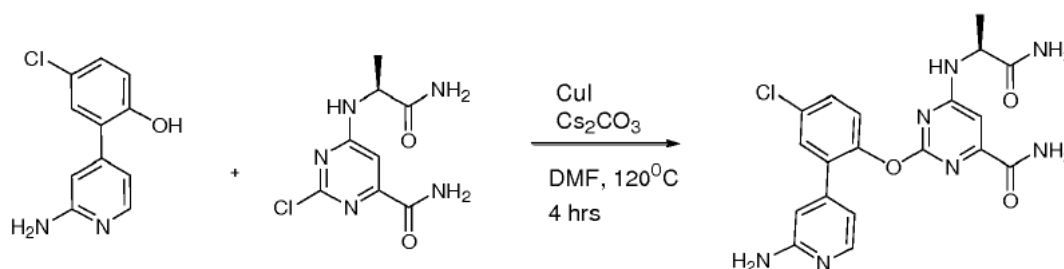
Esquema 47



2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenol:

25 Una mezcla de 4-cloro-2-aminopiridina (1,28 g, 10 mmol), ácido borónico (1,72 g, 10 mmol), Na₂CO₃ (3,18 g, 30 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ en DME/EtOH/H₂O (4 mL/2 mL/4 mL) se purgó con Ar durante un minuto, luego se agitó a 100 °C durante 14 hrs. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, su pH se ajustó a 5 usando HCl 6 N y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice usando diclorometano/metanol como el eluyente para dar 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]⁺, (*m/z* + H) 221.

Esquema 48



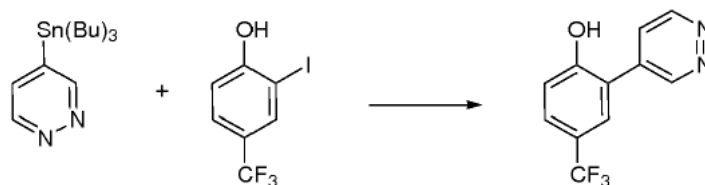
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(2-aminopiridin-4-il)-4-clorofenoxi)pirimidin-4-carboxamida:

- 5 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 Cs₂CO₃ (191 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 120 °C durante 4 hrs. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se elaboró con diclorometano y se sometió a cromatografía flash (DCM/metanol) para dar (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%). ¹H RMN (CD₃OD): 7,82-8,05 (1H, br), 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]⁺.

EJEMPLO 23

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

Esquema 49

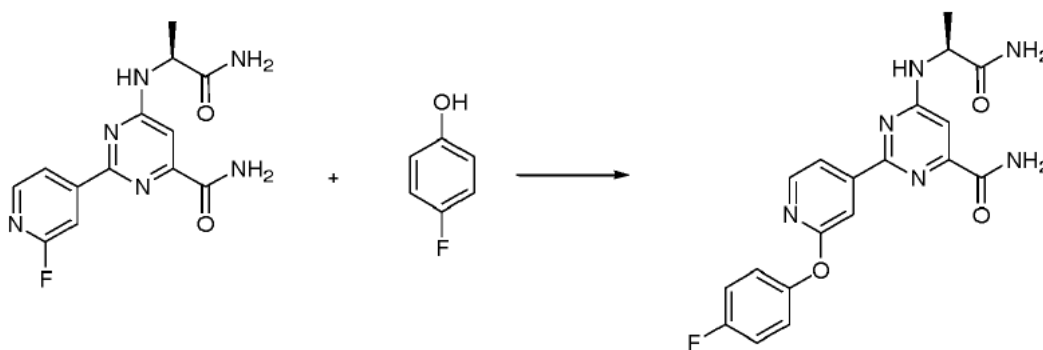


- 15 A una solución de 2-yodo-4-trifluorometilfenol (2,6 g, 9,0 mmol) en DMF se añadieron 4-(tributilstannil)pirazina (3,5 g, 9,49 mmol) y CsF (2,73 g, 18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, luego se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0,52 g, 0,45 mmol) y CuI (178 mg, 0,94 mmol). Después de purgar con Ar durante 1 minuto, la mezcla se agitó bajo Ar durante 14 h a 45 °C. La reacción se elaboró con EtOAc. La remoción de EtOAc después de la cromatografía flash en gel de sílice usando diclorometano/metanol como el 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]⁺.

EJEMPLO 24

- 20 Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(4-fluorofenoxi)piridin-4-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 68)

Esquema 50

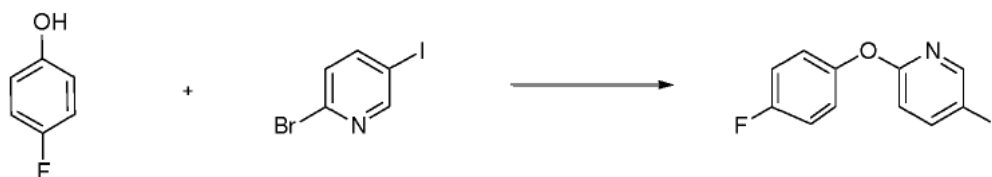


- 25 Una mezcla de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-fluoropiridin-4-il)pirimidin-4-carboxamida (60 mg, 0,2 mmol), 4-fluorofenol (40 mg, 0,2 mmol) y CS₂CO₃ (76 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 mL) se colocó en un vial de reacción de microondas y se calentó en un horno de microondas a 160 °C durante 20 minutos. La reacción se elaboró con DCM, luego se secó y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía flash C18 usando acetonitrilo/H₂O/0,1% de TFA como el eluyente y se neutralizó para dar (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(4-fluorofenoxi)piridin-4-il)pirimidin-4-carboxamida en forma de sólido blanco (40 mg, rendimiento del 50%). ¹H RMN (CD₃OD): 7,90-8,21 (3H, m), 6,90-7,2 (5H, m), 4,4 (1H, m), 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz). LC/MS: *m/z* = 398 [M+H]⁺.
- 30

EJEMPLO 25

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

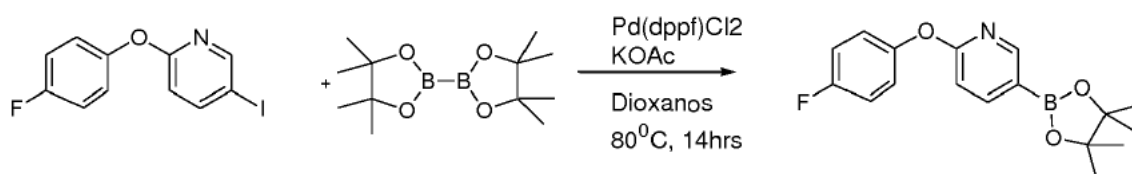
Esquema 51



2-(4-fluoro-fenoxi)-5-yodo-piridina:

- 5 Una mezcla de 4-fluorofenol (1,12 g, 10 mmol), 2-bromo-5-yodopiridina (2,84 g, 10 mmol) y CS_2CO_3 (3,83 g, 10 mmol) en DMF se agitó a 120 °C durante 4 hrs. La reacción se elaboró con EtOAc para dar 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-yodo-piridina que se usó para la siguiente etapa sin ulterior purificación (rendimiento crudo del 100%, sólido amarillento). LC/MS: $m/z = 317$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

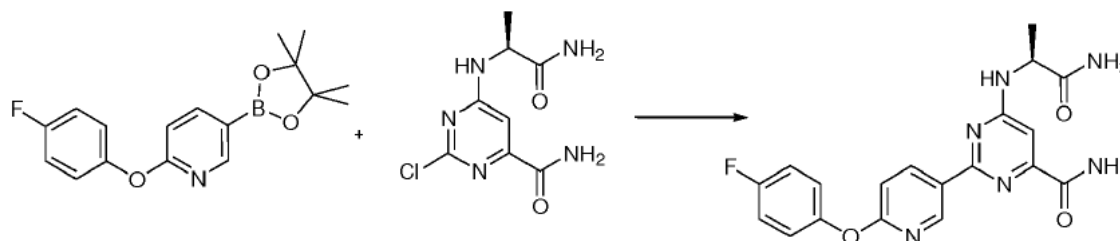
Esquema 52



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

- 10 Una mezcla de 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-yodo-piridina (6,75 g, 21,3 mmol), pinacol diborano (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 purgó con Ar durante 2 minutos. La mezcla se agitó bajo Ar durante 14 hrs y se elaboró con EtOAc. La remoción de EtOAc después de cromatografía flash en gel de sílice (Hexanos/EtOAc) 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: $m/z = 317$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Esquema 53



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

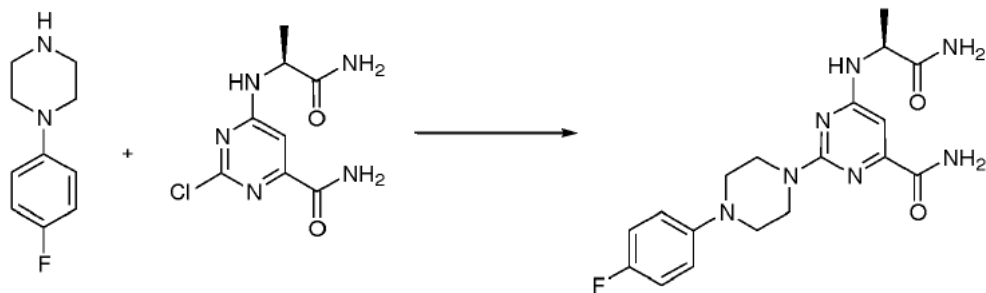
- 20 Una mezcla de 2-(4-fluorofenoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)piridina (158 mg, 0,5 mmol), (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (121 mg, 0,5 mmol), Na_2CO_3 (2 M, 1 mL, 2 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg, 0,025 mmol) en DME/EtOH/ H_2O (2 mL/1 mL/2 mL) se purgó con Ar durante un minuto, luego se agitó a 100 °C durante 14 hrs. La mezcla de reacción luego se elaboró con DCM. La DCM se aisló, se secó sobre MgSO_4 y se removió al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de sílice en gel de sílice usando diclorometano/metanol como el eluyente para dar (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(6-(4-

- 25 fluorofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-carboxamida en forma de un sólido gris (100 mg, rendimiento del 50%). ^1H RMN (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, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 398$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 26

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

30 Esquema 54

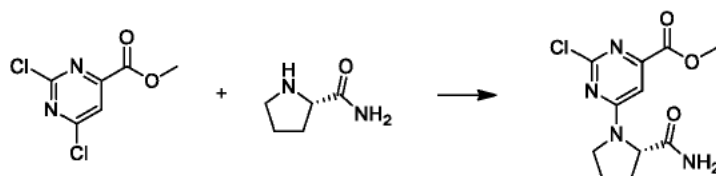


- 5 Una mezcla de 1-(4-fluorofenil)piperazina (112 mg, 0,62 mmol), (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (150 mg, 0,62 mmol) y CS_2CO_3 (235 mg, 0,62 mmol) en DMF (3,0 mL) se agitó a 100 °C durante 14 hrs. La reacción se elaboró con EtOAc y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (DCM/metanol) para dar (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%). ^1H RMN (CD_3OD): 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, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 388$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 27

- 10 Preparación de (S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 78)

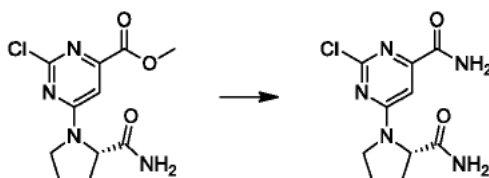
Esquema 55



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

- 15 A una mezcla de 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (2,074 g, 10,02 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se añadió (S)-pirrolidin-2-carboxamida (1,150 g, 10,07 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,92 mL, 11,02 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante la noche y luego se filtró mientras aún estaba caliente. La torta filtrante se lavó con acetonitrilo (1 x 10 mL), luego se secó al vacío a 40 °C para dar un primer lote de 6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo en forma de un sólido marrón (0,671 g, 2,36 mmol, 24% de rendimiento). El filtrado y los lavados se evaporaron al vacío y se trituraron con acetonitrilo caliente (10 mL). El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo (2x5 mL) y se secó al vacío a 40 °C para dar un segundo lote de 6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo en forma de un sólido (0,849 g, 2,98 mmol, 30% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 285,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20

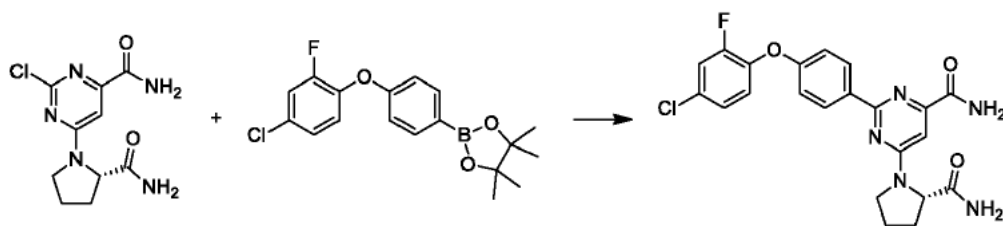
Esquema 56



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

- Una mezcla de 6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo (0,849 g, 2,98 mmol) en amoníaco 7 M en MeOH (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró. La torta filtrante se lavó con metanol (1 x 2 mL) y se secó al vacío a 40 °C para dar (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: $m/z = 270,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30

Esquema 57



(S)-6-(2-carbamoylpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxamida

5 A una mezcla de (S)-6-(2-carbamoylpirrolidin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxamida (0,272 g, 1,01 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió 2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxy)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,387 g, 1,11 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2 M (1,0 mL, 2,0 mmol) y PdCl₂ (dppf) (0,044 g, 0,054 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 25-100% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el residuo luego se cromatografió usando cromatografía en fase inversa con un gradiente del 40-70% de acetonitrilo en agua (+0,1% de TFA). Las fracciones de producto se reunieron y se liofilizaron. El residuo se trituró con acetonitrilo (3 mL). El sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo (1x1 mL) y se secó al vacío a 40 °C para dar

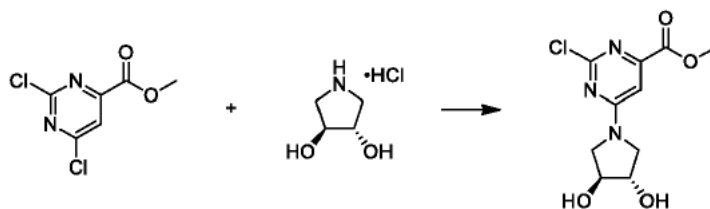
10 (S)-6-(2-carbamoylpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo blanquecino (0,152 g, 0,333 mmol, 33% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): Existe como una relación aprox. 70:30 de rotámeros: 8,60-8,52 (2 H, m), 8,35 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,73-7,67 (1,3 H, m), 7,51 (0,7 H, s), 7,38-7,28 (2 H, m), 7,23 (0,3 H, s), 7,09 (0,6 H, d, J = 8,3 Hz), 7,04 (1,4 H, d, J = 8,8 Hz), 7,00-6,94 (1,4 H, m), 6,77 (0,3 H, s), 4,58-4,52 (0,7 H, m), 4,33-4,27 (0,3 H, m), 3,90-3,81 (0,3 H, m), 3,79-3,70 (0,3 H, m), 3,70-3,62 (0,7 H, m), 3,56-3,47 (0,7 H, m), 2,38-2,17 (1 H, m), 2,11-1,91 (3 H, m). LC/MS: *m/z* = 456,1 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 28

Preparación de 6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 79)

Esquema 58

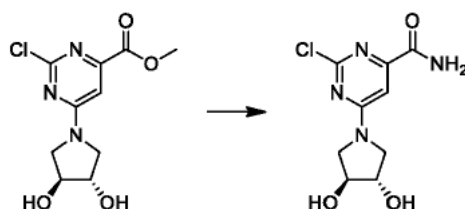


20 2-cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo:

Una mezcla de (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol clorhidrato (0,773 g, 5,54 mmol), 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (1,038 g, 5,01 mmol) e iPr₂NEt (2,00 mL, 11,5 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 25-75% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar

25 2-cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxilato de metilo en forma de un polvo marrón claro (1,132 g, 4,14 mmol, 83% de rendimiento). LC/MS: *m/z* = 274,2 [M+H]⁺.

Esquema 59



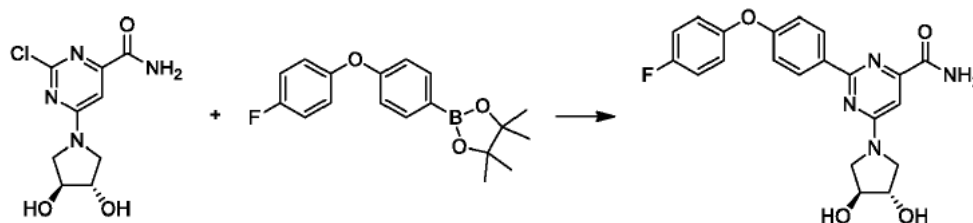
30 2-Cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida:

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 amoníaco 7 M en MeOH (12 mL) se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se extrajo en EtOAc (10 mL). El residuo se disolvió primero, luego se precipitó rápidamente un sólido. Después de volver a enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido precipitado se filtró, luego se secó al vacío a 40 °C para dar 2-cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida en forma de un

35

polvo marrón (0,969 g, 3,75 mmol, 91% de rendimiento). LC/MS: $m/z = 259,2 [M+H]^+$.

Esquema 60



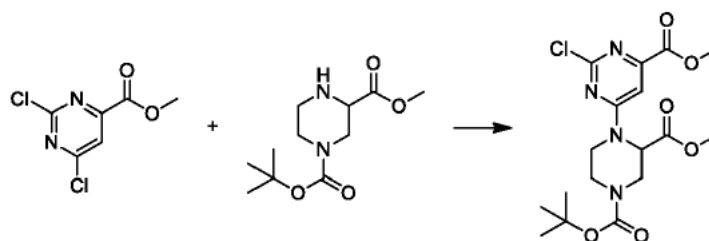
6-((3S,4S)-3,4-dihydroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

- 5 A una mezcla de 2-cloro-6-((3S,4S)-3,4-dihydroxipirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (0,261 g, 1,01 mmol) en dioxano (5 mL) se añadió 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,349 g, 1,11 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 M (1,0 mL, 2,0 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,045 g, 0,055 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 50-100% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el residuo se trituró con acetonitrilo (2 mL). El sólido se filtró, se enjuagó con acetonitrilo (1x1 mL), y se secó al vacío a 40 °C para dar
- 10 6-((3S,4S)-3,4-dihydroxipirrolidin-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). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,55 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,33 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,20-7,13 (2 H, m), 7,05 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,90 (1 H, s), 5,29 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz), 5,21 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,15-4,09 (1 H, m), 4,09-4,05 (1 H, m), 3,77-3,62 (3 H, m), 3,35-3,30 (1 H, m). LC/MS: $m/z = 411,1 [M+H]^+$.
- 15

EJEMPLO 29

Preparación de 6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 81)

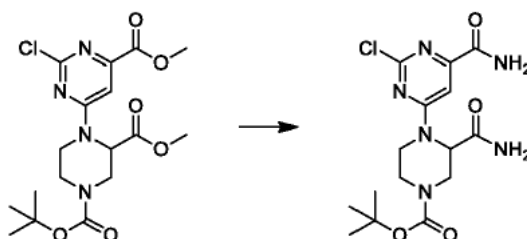
- 20 Esquema 61



4-(2-cloro-6-(metoxicarbonil)pirimidin-4-il)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-ter-butil 3-metilo:

- 25 Una mezcla de piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-ter-butil 3-metilo (5,133 g, 21,01 mmol), 2,6-dicloropirimidin-4-carboxilato de metilo (4,354 g, 21,03 mmol) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (4,0 mL, 23,0 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se calentó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 20-70% de EtOAc en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar 4-(2-cloro-6-(metoxicarbonil)pirimidin-4-il)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-ter-butil 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



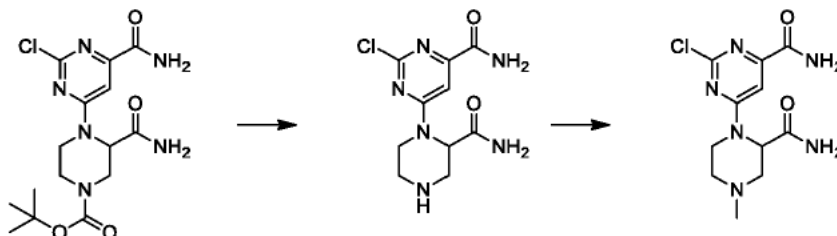
- 30

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

Una mezcla de 4-(2-cloro-6-(metoxicarbonil)pirimidin-4-il)piperazin-1,3-dicarboxilato de 1-ter-butil 3-metilo (6,626 g, 15,97 mmol) en amoníaco 7 M en MeOH (25 mL, 175 mmol) se calentó en un tubo sellado a 50 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se cromatografió en gel de sílice con 25-75% de acetona en hexanos. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío para dar el producto

5 3-carbamoil-4-(6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-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



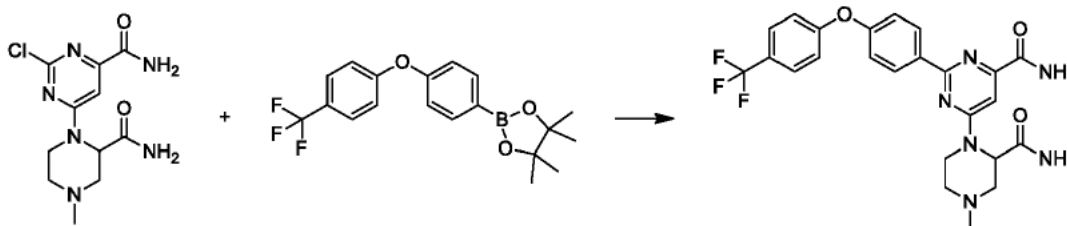
6-(2-Carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxamida:

10 A una solución de 3-carbamoil-4-(6-carbamoil-2-cloropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo (4,744 g, 12,33 mmol) en dioxano (25 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (5,0 mL, 20,0 mmol). Después de agitar durante la noche, la reacción se diluyó con dioxano adicional (25 mL) y HCl 4 M en dioxano (5,0 mL, 20,0 mmol). Después 5 h, se añadió MeOH (10 mL). Después de agitar durante la noche, se añadió más MeOH (10 mL). Después de agitar durante una

15 noche más, la reacción se evaporó al vacío vacuo para dar 6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-cloropirimidin-4-carboxamida clorhidrato crudo. La sal cruda de clorhidrato se suspendió en THF (50 mL). A ello se añadió iPr_2NEt (7,10 mL, 40,8 mmol) y yoduro de metilo (0,85 mL, 13,7 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió en EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). Las capas orgánicas se aislaron y guardaron. Se añadió NaOH acuoso 1 N a la capa acuosa, luego se extrajo con EtOAc (100 mL). Estas capas orgánicas también se aislaron y se guardaron. Una vez más, se

20 añadió NaOH acuoso 1 N a la capa acuosa, luego se extrajo con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas se aislaron y se combinaron con los otros lotes de extractos orgánicos. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo sólido se trituró con MeOH (5 mL), se filtró y se lavó con MeOH (1 x 2 mL). El sólido se secó al vacío a 40 °C para dar 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:

30 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 añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (0,404 g, 1,11 mmol), Na_2CO_3 acuoso 2 M (1,0 mL, 2,0 mmol) y $PdCl_2$ (dppf) (0,046 g, 0,056 mmol). El recipiente de reacción se lavó con argón, se selló y se calentó a 100 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice con 0-20% de MeOH en acetona. Las fracciones de producto se evaporaron al vacío y el residuo se trituró con 1:1 acetonitrilo / MeOH (5 mL). El sólido se filtró, se lavó con MeOH (1 x 1 mL), y acetonitrilo (1 x 1 mL). Se obtuvo un lote adicional de material por evaporación de los filtrados, trituración del

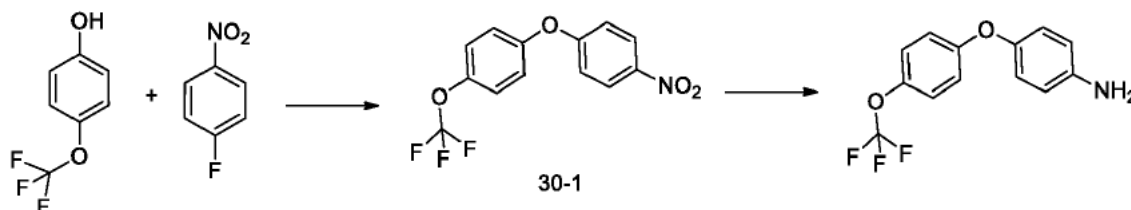
35 residuo con 1:1 acetonitrilo / MeOH (2 mL) y lavado del sólido con MeOH (1 x 0,5 mL), luego acetonitrilo (1 x 0,5 mL). Los sólidos combinados se secaron al vacío a 40 °C para dar 6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida en forma de un polvo marrón muy pálido (0,271 g, 0,541 mmol, 54% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,57 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,71 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,39 (1 H, s), 7,21 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,16 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,68-5,23 (1 H, br), 4,49-3,93 (1 H, br), 3,65-3,54 (1 H, m), 3,51-3,43 (1 H, m), 3,00-2,93 (1 H, m), 2,40 (1 H, dd, $J = 12,1$ Hz, 4,6 Hz), 2,34 (3 H, s),

40 2,21 (1 H, dt, $J = 11,8$ Hz, 3,5 Hz). LC/MS: $m/z = 501,1$ $[M+H]^+$.

EJEMPLO 30

Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 84)

Esquema 65

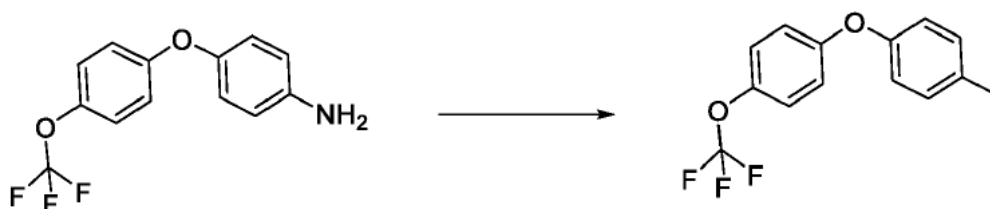


5 4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)anilina:

En un recipiente de base redonda 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. A continuación, se añadieron 2 equivalentes de carbonato de potasio (15,9 g, 115,2 mmol) a la solución y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 16 h. Cuando la reacción estaba completa, el precipitado se recolectó por filtración al vacío y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un residuo y luego se diluyó con 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 2 x 200 mL de agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice usando 100% de acetato de etilo como el eluyente. El filtrado se concentró al vacío. La LC/MS mostró que compuesto 30-1 estaba presente.

15 En un recipiente de base redonda de 500 mL, el compuesto 30-1 se disolvió en 100 mL de MeOH. A la solución se añadió 50 mg de 10% de Pd/C y se enfrió en un baño de salmuera/hielo. NaBH₄ sólido (4 g) se añadió en porciones mientras se mantenía la temperatura a menos de 20 °C en un baño de enfriamiento de salmuera/hielo. LC/MS y TLC mostró que la reacción estaba completa después de la adición de NaBH₄. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite y el filtrado se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío y la 4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)anilina marrón oscura se usó como tal para la siguiente reacción.

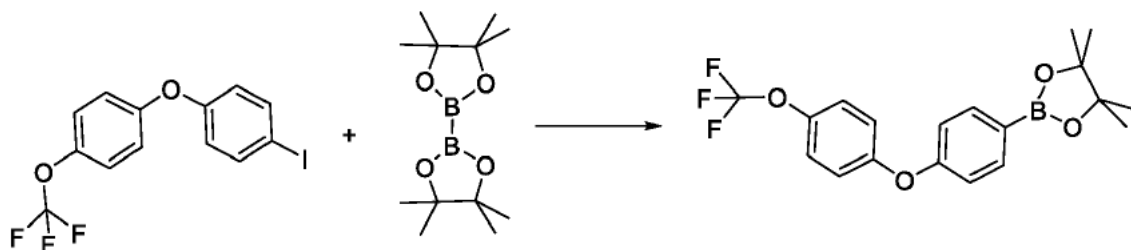
20 Esquema 66



1-yodo-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benceno:

25 En un recipiente de base redonda 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 hasta 0 °C en un baño de salmuera/hielo. Usando un embudo de goteo, se añadieron lentamente 10 equivalentes de H₂SO₄ acuoso (acuoso 10 N) a la solución de DME, creando inmediatamente una suspensión salina. La suspensión se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A continuación, se goteó una solución de 1,5 equivalentes de nitrito de sodio (2,65 g, 38,45 mmol) en 20 mL de agua lentamente en la suspensión mientras se mantenía la temperatura a menos de 5 °C. Después de añadir el nitrito de sodio, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, una solución acuosa de 3 equivalentes de yoduro de sodio se vertió gota a gota lentamente en la mezcla. LC/MS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con 400 mL de EtOAc y se lavó con 700 mL de agua y luego 700 mL de bisulfito de sodio 1 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo luego se cromatógrafió por combiflash usando una columna de sílice de 330 gramos y un gradiente de EtOAc (15% máx) en hexano para proporcionar 6,53 g de 1-yodo-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benceno (67%, sólido blanco), *m/z* 380, ¹H RMN (CHCl₃): 7,67-7,61 (m, 2 H), 7,23-7,16 (m, 2 H), 7,04-6,97 (m, 2 H), 6,81-6,75 (m, 2 H).

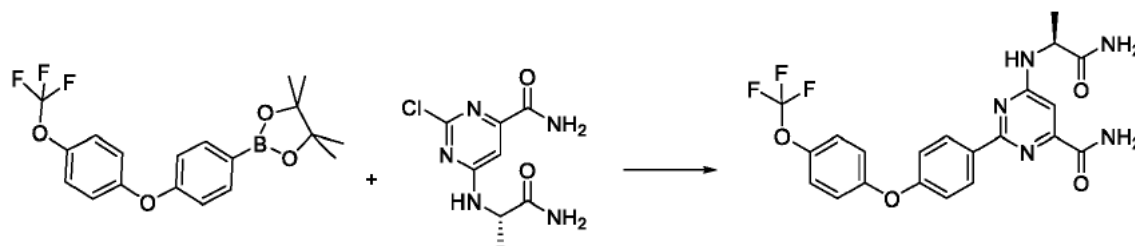
Esquema 67



4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano:

En un recipiente de base redonda de 100 mL, se disolvió 1-yodo-4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzene (2,53 g, 6,66 mmol) en 10 mL de DME y se trató con 1,1 equivalentes de bis-borolano (1,86 g, 7,3 mmol), 3 equivalentes de acetato de potasio (1,96 g, 19,98 mmol) y 0,07 equivalentes de $\text{PdCl}_2\text{dppf}\cdot\text{Cl}_2\text{Cl}_2$ (381 mg, 0,466 mmol). El recipiente se purgó con nitrógeno y se calentó durante 10 h a 90 °C, en cuyo momento la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con 300 mL de EtOAc y se filtró al vacío. El filtrado se lavó con 2 x 300 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se cromatografió por combiflash usando una columna de sílice de 330 gramos y un gradiente de acetato de etilo (5% máx) en hexano para proporcionar 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, $^1\text{H RMN}$ (CHCl_3): 7,83-7,77 (m, 2 H), 7,22-7,15 (m, 2 H), 7,05-6,95 (m, 4 H), 1,36-1,32 (s, 12 H).

Esquema 68



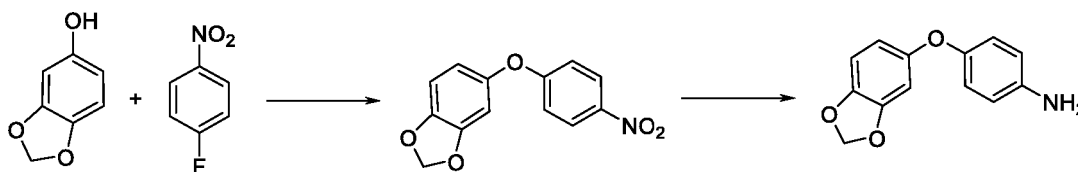
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

Un vial de 50 mL con un septo con tapa roscada se cargó 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_2CO_3 acuoso 2 M, 0,07 equivalentes de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (28 mg, 0,04 mmol) y 8 mL de dioxano. El vial se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 100 °C durante 6 h, momento en el cual la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con 100 mL de EtOAc y se lavó dos veces con 100 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió por combiflash usando una columna de sílice 40 gramos con un gradiente EtOAc (100% máx) en hexano para proporcionar 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, $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD): 8,56-8,49 (m, 2 H), 7,35-7,27 (m, 2 H), 7,17-7,11 (m, 3 H), 7,09-7,02 (m, 2 H), 4,64-4,49 (m, 1 H), 4,56-1,49 (m, 3 H).

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 (comp. N.º 85)

Esquema 69

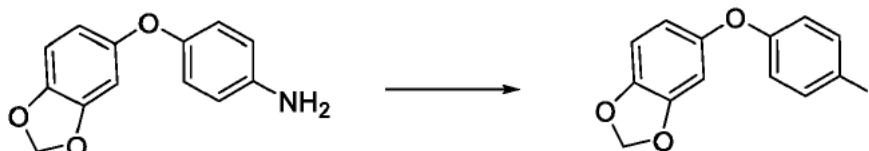


4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)anilina:

En un recipiente de base redonda de 150 mL, se disolvieron 7,95 g de sesamol (57,6 mmol) y 1 equivalente de 4-fluoronitrobenzene (8,1 g, 57,6 mmol) en 50 mL de DMF. A continuación, se añadieron 2 equivalentes de carbonato de potasio (15,9 g, 115,2 mmol) a la solución y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 16 h. Una vez completa la reacción, el precipitado se recolectó por filtración al vacío y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a

presión reducida en un residuo y luego se diluyó con 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 2 x 200 mL de agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice usando 100% de acetato de etilo como el eluyente. El filtrado se concentró a presión reducida. En un recipiente de base redonda de 500 mL, el residuo se disolvió en 100 mL de MeOH. A la solución se añadieron 50 mg de 10% de Pd/C y se enfrió en un baño de salmuera/hielo. NaBH₄ sólido (4 g) se añadió en porciones mientras se mantenía la temperatura a menos de 20 °C en un baño de enfriamiento de salmuera/hielo. LC/MS y TLC mostraron que la reacción estaba completa después de la adición de NaBH₄. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite y el filtrado se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo marrón oscuro se usó sin purificación para la siguiente reacción.

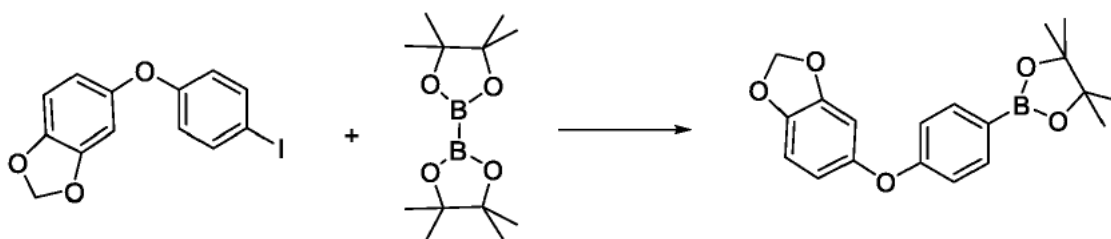
10 Esquema 70



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

En un recipiente de base redonda 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 enfrió hasta 0 °C en un baño de salmuera/hielo. Usando un embudo de goteo, se añadieron 10 equivalentes de H₂SO₄ acuoso (acuoso 10 N) lentamente a la solución de DME, creando inmediatamente una suspensión salina. La suspensión se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A continuación, se vertió en goteo una solución de 1,5 equivalentes de nitrito de sodio (2,38 g, 34,45 mmol) en 20 mL de agua lentamente en la suspensión mientras se mantenía la temperatura a menos de 5 °C. Después de añadir el nitrito de sodio, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, se vertieron lentamente 30 mL de solución acuosa de yoduro de sodio (10,32 g, 68,88 mmol) en la mezcla. La LC/MS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con 400 mL de EtOAc y se lavó con 700 mL de agua y luego 700 mL de bisulfito de sodio 1 M. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo luego se cromatografió por combiflash usando una columna de sílice de 330 gramos y un gradiente de EtOAc (15 % máx) en hexano para proporcionar 6 g de 5-(4-yodofenoxi)benzo[d][1,3]dioxol (77%, aceite marrón claro), *m/z* 340, ¹H RMN (CHCl₃): 7,61-7,54 (m, 2 H), 6,79-6,68 (m, 3 H), 6,58-6,53 (m, 1 H), 6,51-6,45 (m, 1 H), 6,00-5,96 (s, 2 H).

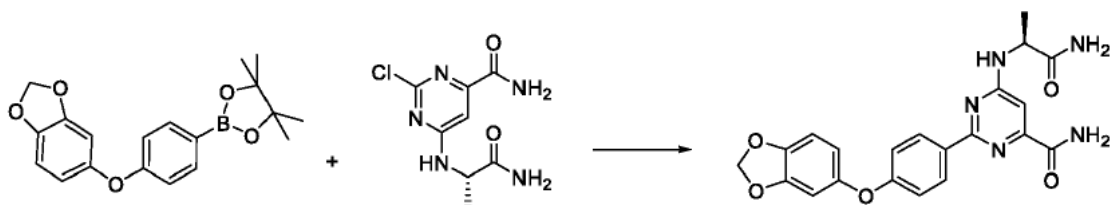
Esquema 71



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

En un recipiente de base redonda de 100 mL, 5-(4-yodofenoxi)benzo[d][1,3]dioxol (3 g, 8,82 mmol) se disolvió en 10 mL de DMF y se trató con 1,1 equivalentes de bis-borolano (2,46 g, 9,7 mmol), 3 equivalentes de acetato de potasio (2,6 g, 26,46 mmol) y 0,07 equivalentes de PdCl₂dpp*CH₂Cl₂ (503 mg, 0,616 mmol). El recipiente se purgó con nitrógeno y se calentó durante 10 h a 90 °C, momento en el cual la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con 300 mL de EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con 2 x 300 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se cromatografió por combiflash usando una columna de sílice de 330 gramos y un gradiente de acetato de etilo (5% máx) en hexano para proporcionar 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, ¹H RMN (CHCl₃): 7,78-7,71 (m, 2 H), 6,96-6,89 (m, 2 H), 6,79-6,72 (m, 1 H), 6,60-6,55 (m, 1 H), 6,53-6,47 (m, 1 H), 5,60-5,95 (s, 2 H), 1,36-1,29 (s, 12 H)

Esquema 72



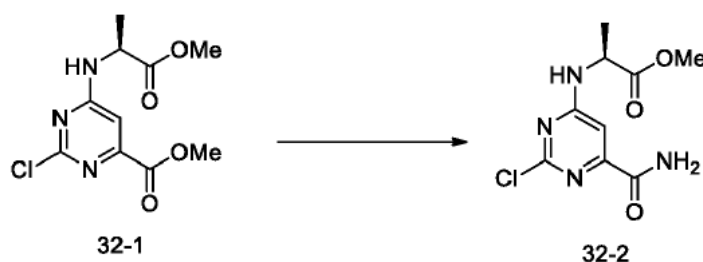
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida:

Un vial de 50 mL con un septo con tapa roscada se cargó 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 Na₂CO₃ acuoso 2 M, 0,07 equivalentes de PdCl₂(PPh₃)₂ (28 mg, 0,04 mmol) y 8 mL de dioxano. El vial se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 100 °C 6 h, momento en el cual la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con 100 mL de EtOAc y se lavó dos veces con 100 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió por combiflash usando una columna de sílice de 40 gramos con un gradiente EtOAc (100% máx) en hexano para proporcionar 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, ¹H RMN (CD₃OD): 8,51-8,41 (m, 2 H), 7,14-7,07 (s, 1 H), 7,01-6,93 (m, 2 H), 6,86-6,78 (m, 1 H), 6,64-6,60 (m, 1 H), 6,57-6,50 (m, 1 H), 6,01-5,95 (s, 2 H), 4,61-4,49 (m, 1 H), 1,56-1,48 (m, 3 H).

EJEMPLO 32

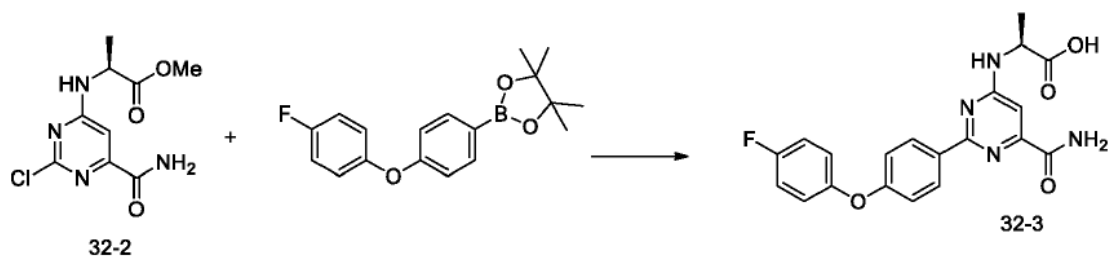
15 Preparación de (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-((2-hidroxi)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 94)

Esquema 73



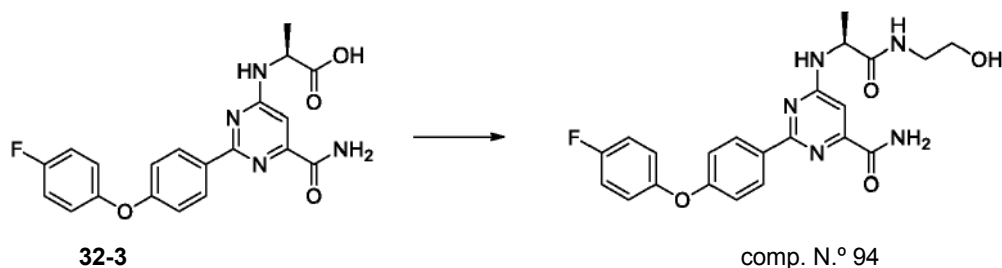
20 El compuesto 32-1 (273 mg, 1 mmol) se suspendió en 5 mL de NH₃ 7 N en metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El disolvente se retiró y el sólido residual se lavó con metanol frío. El sólido se secó para dar el compuesto puro 32-2 en forma de un sólido blanco (240 mg, rendimiento del 93%). LC/MS: *m/z* = 259 [M+H]⁺.

Esquema 74



25 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)Cl₂ (42 mg, 0,05 mmol), Na₂CO₃ (318 mg, 3 mmol) en DME/EtOH/H₂O (4 mL/2 mL/4 mL) se purgó con argón durante 1 minuto y luego se calentó a 100 °C bajo una atmósfera de argón durante 14 h. La mezcla se enfrió con un baño de hielo y su pH se ajustó a 5 usando HCl 6 N, luego se extrajo extensamente con DCM. La capa de DCM se combinó y se secó sobre MgSO₄. La remoción de DCM y el residuo se usó para la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento crudo del 100%. (LC/MS: *m/z* = 397 [M+H]⁺).

Esquema 75



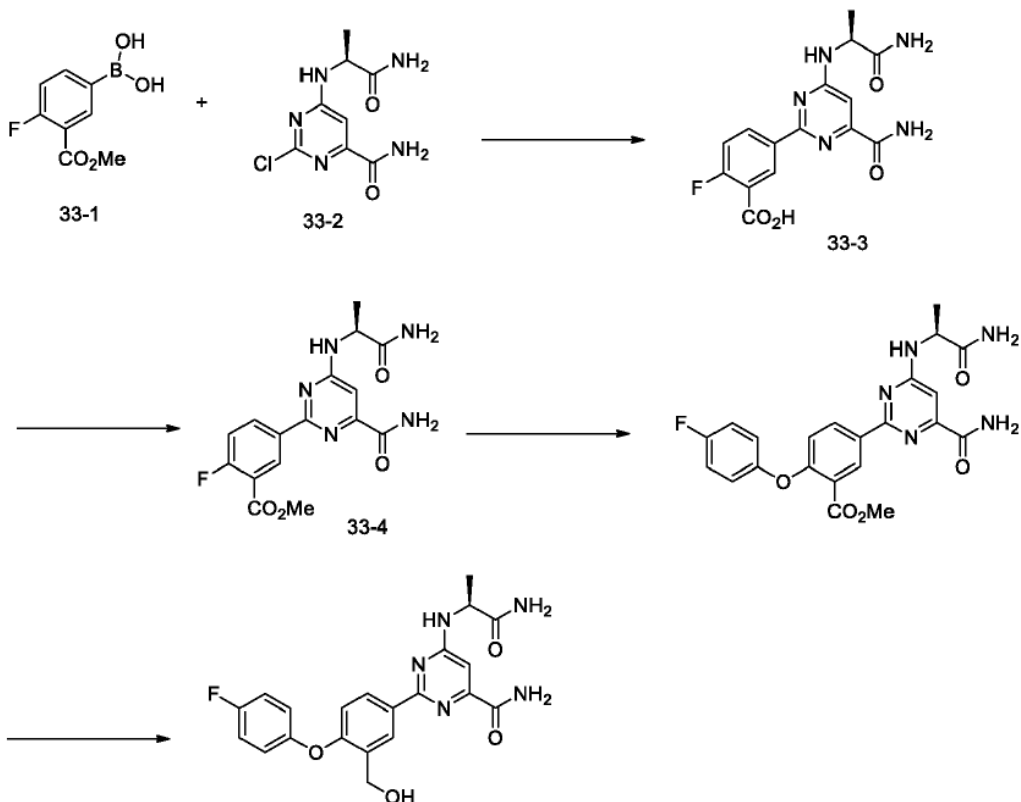
5 A una mezcla del compuesto 32-3 (277 mg, 0,7 mmol) y EDC (192 mg, 0,84 mmol) en DCM (4 mL) a temperatura ambiente se añadió DIE A (0,24 mL, 1,4 mmol). Después 2 minutos, se añadió 2-aminoetanol (0,042 mL, 8,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción se elaboró con EtOAc. El producto
 10 crudo se sometió a cromatografía flash en columna (DCM/MeOH) para dar (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%). ¹H RMN (CD₃OD): 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]⁺.

EJEMPLO 33

Preparación de

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-3-(hidroximetil)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 97)

15 Esquema 76



20 A una mezcla de ácido (4-fluoro-3-metoxicarbonilfenil)borónico (compuesto 33-1) (198 mg, 1 mmol), compuesto 33-2 (243 mg, 1 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (56 mg, 0,08 mmol) y CS₂CO₃ (652 mg, 2 mmol) en un vial se añadió DME (2 mL), H₂O (2 mL) y alcohol etílico (1 mL). El vial luego se blanqueó con argón, se selló y se calentó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó a pH 1,3 con solución diluida acuosa de HCl. El precipitado que se formó se recolectó, se lavó con agua y se secó a 50 °C al vacío durante 12 h para proporcionar el compuesto 3. A una mezcla de compuesto 33-3, se añadieron HOBT (1 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida HCl (191 mg, 1 mmol) y esponja protónica (214 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (5

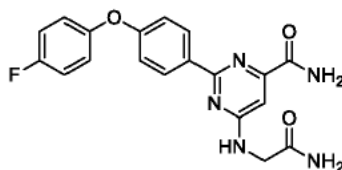
mL) a temperatura ambiente se añadieron MeOH (41 μ L, 1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se vertió en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía con un gradiente del 0 al 20% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto 33-4 (120 mg, 0,33 mmol). A una mezcla de compuesto 33-4 (120 mg, 0,33 mmol), 4-fluorofenol (37 mg, 0,33 mmol) y CS_2CO_3 (108 mg, 0,33 mmol) se añadió DMF (1 mL). La mezcla se calentó a 65 $^\circ\text{C}$ durante cuatro días. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice con 0 al 10% de MeOH en CH_2Cl_2 para proporcionar 5-4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-carbamoilpirimidin-2-il)-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de (S)-metilo (60 mg, 0,13 mmol). ^1H RMN (400 MHz, 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: $m/z = 454[\text{M}+\text{H}]^+$.

A una solución de 5-4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-carbamoilpirimidin-2-il)-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de (S)-metilo (50 mg, 0,11 mmol) en alcohol etílico (1 mL) a temperatura ambiente se añadió NaBH_4 (21 mg, 0,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se neutraliza con adición de MeOH. La mezcla se vertió en gel de sílice y se purificó por cromatografía con 0 al 20% de MeOH en CH_2CH_2 para proporcionar (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. ^1H RMN (400 MHz, 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

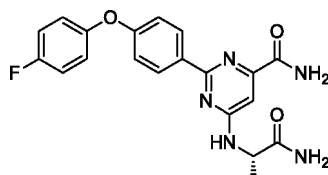
Los compuestos del EJEMPLO 34 se prepararon usando la metodología descrita en los EJEMPLOS 1-33.

6-((2-amino-2-oxoetil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-5 carboxamida (comp. N.º 2):



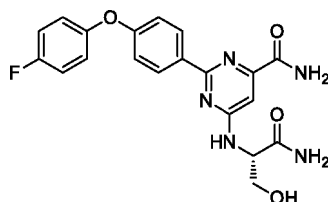
LC/MS: $m/z = 382,2[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,52 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 8,28 (1 H, s), 8,05 (1 H, d, J = 5,7 Hz), 7,75 (1 H, s), 7,50 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,09 (1 H, s), 7,07 (1 H, s), 7,03 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 4,01 (2 H, d, J = 5,3 Hz).

(S)-6-((1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 3)



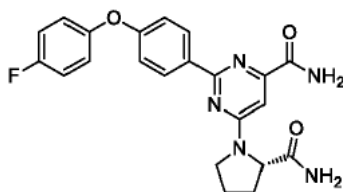
LC/MS: $m/z = 438,2[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,55 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,26 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,73 (1 H, s), 7,56 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,08 (1 H, s), 7,04-6,98 (3 H, m), 4,65-4,57 (1 H, m), 1,78-1,66 (1 H, m), 1,63-1,54 (2 H, m), 0,94 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,88 (3 H, d, J = 6,6 Hz).

(S)-6-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 4)



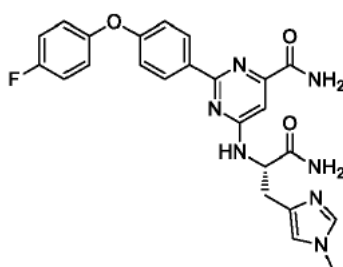
LC/MS: $m/z = 412,2[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8,53 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 8,27 (1 H, s), 7,89 (1 H, d, J = 7,0 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,49 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (3 H, m), 7,10 (1 H, s), 7,02 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 5,00 (1 H, t, J = 5,3 Hz), 4,69-4,62 (1 H, m), 3,73 (2 H, t, J = 5,7 Hz).

(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 5)



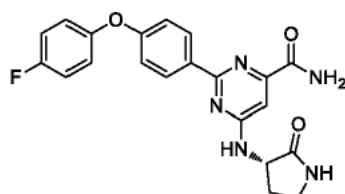
5 LC/MS: $m/z = 422,2 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): Existe como una relación aprox. 70:30 de especies 8,60-8,51 (2 H, m), 8,35 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,72 (0,3 H, s), 7,52 (0,7 H, s), 7,33-7,22 (2,3 H, m), 7,20-7,13 (2 H, m), 7,08-6,95 (3,4 H, m), 6,77 (0,3 H, s), 4,59-4,52 (0,7 H, m), 4,33-4,27 (0,3 H, m), 3,91-3,82 (0,3 H, m), 3,80-3,71 (0,3 H, m), 3,70-3,62 (0,7 H, m), 3,56-3,46 (0,7 H, m), 2,28-2,17 (0,7 H, m), 2,11-1,91 (3,3 H, 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 (comp. N.º 6)



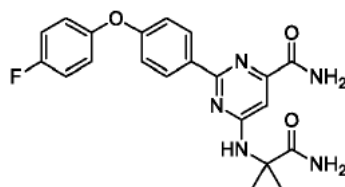
10 LC/MS: $m/z = 476,2 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,55 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,27 (1 H, s), 7,95 (1 H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,73 (1 H, s), 7,63-7,57 (2 H, m), 7,32-7,25 (2 H, m), 7,19-7,14 (2 H, m), 7,06 (1 H, s), 7,05 (1 H, s), 7,01 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,94 (1 H, s), 4,83-4,76 (1 H, m), 3,57 (3 H, s), 3,03-2,96 (1 H, m), 2,91-2,83 (1 H, m).

(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 7)



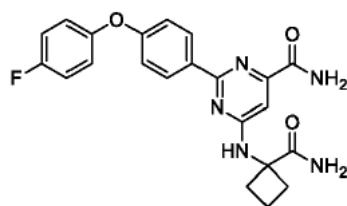
15 LC/MS: $m/z = 408,2 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,52 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,29 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,96 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,20-7,13 (2 H, m), 7,05 (1 H, s), 7,03 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,77-4,67 (1 H, m), 3,33-3,23 (2 H, m), 2,58-2,43 (1 H, m, se superpone con pico de DMSO), 2,06-1,92 (1 H, m).

6-((1-carbamoil ciclopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 8)



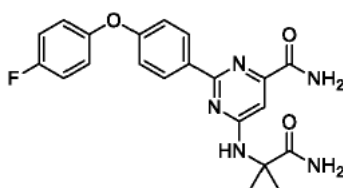
20 LC/MS: $m/z = 408,2 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): Existe como una relación ~1:1 de confórmers: 8,51 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,39-8,23 (2 H, m), 7,84 (0,5 H, s), 7,75 (0,5 H, s), 7,46 (0,5 H, s), 7,34-7,23 (2,5 H, m), 7,21-7,12 (2,5 H, s), 7,04 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (0,5 H, s), 6,98-6,90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

6-((1-carbamoil ciclobutil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 9)



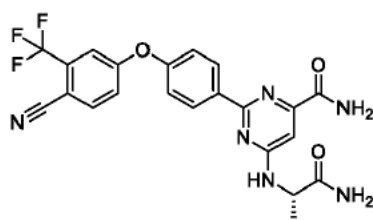
LC/MS: $m/z = 422,2$ $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,47 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,35-8,25 (2 H, m), 7,74 (1 H, s), 7,31-7,23 (2 H, m), 7,19-7,11 (2 H, m), 7,06 (2 H, s aparente), 6,99 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,73 (1 H, s), 2,72-2,62 (2 H, m), 2,17-2,07 (2 H, m), 1,96-1,85 (2 H, m).

- 5 6-((1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 10)



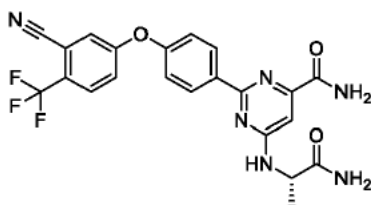
LC/MS: $m/z = 410,2$ $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,49 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,11 (3 H, m), 7,06 (1 H, s), 6,99 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,78 (1 H, s), 1,48 (6 H, s).

- 10 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 11)



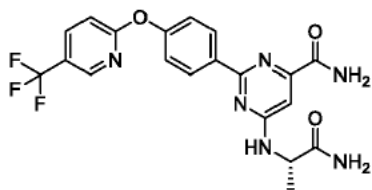
LC/MS: $m/z = 471,1$ $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,66 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,34 (1 H, s), 8,17 (1 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,01 (1 H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,76 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,56 (1 H, s), 7,41 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,30 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,31 (1 H, s),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

- 15 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 12)



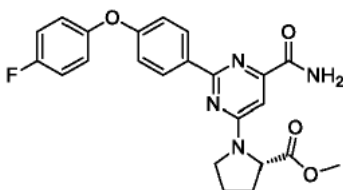
- 20 LC/MS: $m/z = 471,1$ $[M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,65 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,33 (1 H, s), 8,04-7,97 (2 H, m), 7,92 (1 H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,75 (1 H, s), 7,55 (1 H, s), 7,46 (1 H, dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz), 7,27 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,12 (1 H, s), 7,01 (1 H, s), 4,62-4,53 (1 H, m), 1,38 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz).

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 13)



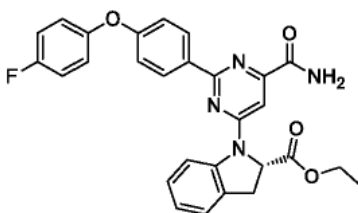
LC/MS: $m/z = 447,1 [M+H]^+$, 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,63-8,58 (3 H, m), 8,33 (1 H, s), 8,27 (1 H, dd, $J = 8,8, 2,6$ Hz), 7,99 (1 H, $J = 6,6$ Hz), 7,75 (1 H, s), 7,56 (1 H, s), 7,32-7,26 (3 H, m), 7,12 (1 H, s), 7,02 (1 H, s), 4,63-4,54 (1 H, m), 1,38 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz).

5 1-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxilato de (S)-metilo (comp. N.º 15)



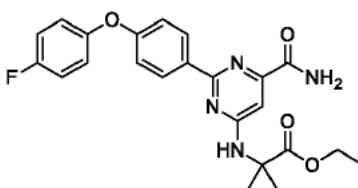
10 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): Existe como una relación aprox. 90:10 de rotámeros: 8,57 (0,2 H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,45 (1,8 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,36 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,20-7,14 (2 H, m), 7,07-7,01 (2,9 H, m), 6,77 (0,1 H, s), 4,76-4,70 (0,1 H, m), 4,66-4,61 (0,9 H, m), 3,72-3,57 (5 H, m), 2,40-2,30 (1 H, m), 2,12-1,97 (3 H, m). LC/MS: $m/z = 437,2 [M+H]^+$.

1-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxilato de (S)-etilo (comp. N.º 16)



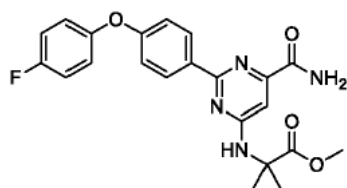
15 1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD): 8,55-8,50 (2 H, m), 8,03 (1 H, br s), 7,65 (1 H, br s), 7,37-7,30 (2 H, m), 7,22-7,11 (4 H, m), 7,10-7,07 (3 H, m), 5,37 (1 H, dd, $J = 11,0$ Hz, 3,7 Hz), 4,27-4,18 (2 H, m), 3,72 (1 H, dd, $J = 16,2$ Hz, 11,4 Hz), 3,31-3,24 (1 H, m), 1,24 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 499,1 [M+H]^+$.

1-((6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)amino)ciclopropancarboxilato de etilo (comp. N.º 17)



20 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,54-8,40 (3 H, m), 8,39-8,29 (1 H, m), 7,87-7,75 (1 H, m), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,21-7,13 (2 H, m), 7,07-6,99 (2,7 H, m), 6,90 (0,3 H, s), 4,13-3,99 (2 H, m), 1,62-1,50 (2 H, m), 1,30-1,05 (3 H, m), 1,04-0,98 (2 H, m). LC/MS: $m/z = 437,1 [M+H]^+$.

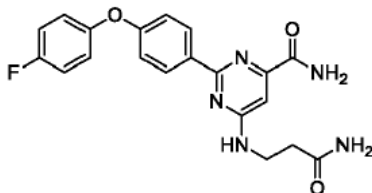
2-((6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo (comp. N.º 18)



ES 2 643 235 T3

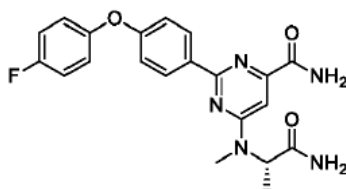
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,43 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 8,29 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,20-7,14 (2 H, m), 7,05-7,00 (3 H, m), 3,50 (3 H, s), 1,53 (6 H, s). LC/MS: *m/z* = 425,2 [M+H]⁺.

6-((3-amino-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 19)



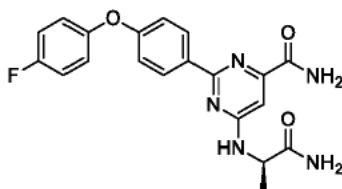
5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,53 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 8,25 (1 H, s), 7,90-7,84 (1 H, m), 7,72 (1 H, s), 7,36 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,12 (2 H, m), 7,04 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (1 H, s), 6,87 (1 H, s), 3,70-3,59 (2 H, m), 2,72 (2 H, t, J = 6,6 Hz). LC/MS: *m/z* = 396,1 [M+H]⁺.

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 20)



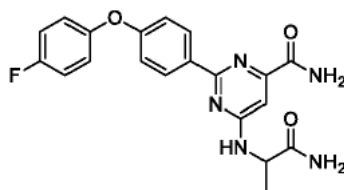
10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,56 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 8,32 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,40 (1 H, br s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,07 (1 H, br s), 7,03 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 5,39 (1 H, br s), 3,05 (3 H, br s), 1,40 (3 H, d, J = 7,2 Hz). LC/MS: *m/z* = 410,1 [M+H]⁺.

(R)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 21)



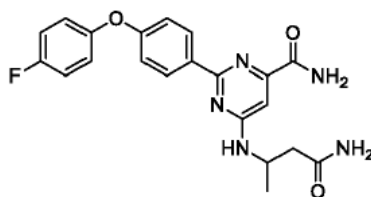
15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,54 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1 H, s), 7,94 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,73 (1 H, s), 7,53 (1 H, s), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,20-7,12 (2 H, m), 7,08 (1 H, s), 7,06-6,97 (3 H, m), 4,61-4,50 (1 H, m), 1,36 (3 H, d, J = 7,0 Hz). LC/MS: *m/z* = 396,1 [M+H]⁺.

6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 22)



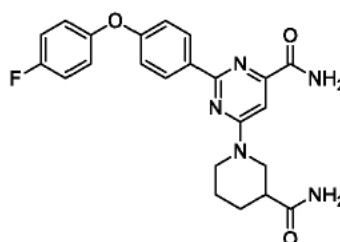
20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,54 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1 H, s), 7,95 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 7,74 (1 H, s), 7,53 (1 H, s), 7,32-7,23 (2 H, m), 7,19-7,12 (2 H, m), 7,08 (1 H, s), 7,05-6,97 (3 H, m), 4,60-4,51 (1 H, m), 1,36 (3 H, d, J = 7,2 Hz). LC/MS: *m/z* = 396,1 [M+H]⁺.

6-((4-amino-4-oxobutan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 23)



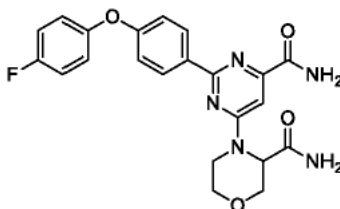
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,52 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1 H, s), 7,75-7,66 (2 H, m), 7,36 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,12 (2 H, m), 7,04 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 6,95 (1 H, s), 6,85 (1 H, s), 4,63-4,51 (1 H, m), 2,48-2,42 (1 H, m), 2,29-2,20 (1 H, m), 1,21 (3 H, d, J = 6,4 Hz). LC/MS: m/z = 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 6-(3-carbamoylpiperidin-1-yl)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 24)



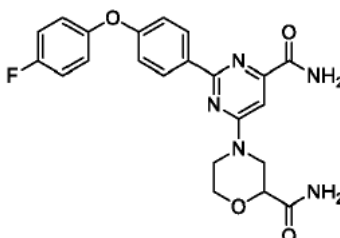
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,52 (2 H, d, J = 8,6 Hz), 8,33 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,45 (1 H, s), 7,32-7,21 (3 H, m), 7,19-7,12 (2 H, m), 7,05 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (1 H, s), 4,45 (2 H, br s), 3,19-3,00 (2 H, m), 2,39-2,29 (1 H, m), 1,97-1,88 (1 H, m), 1,83-1,62 (2 H, m), 1,51-1,37 (1 H, m). LC/MS: m/z = 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 4-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)morfolin-3-carboxamida (comp. N.º 25)



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,54 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,37 (1 H, s), 7,82 (1 H, s), 7,58 (1 H, s), 7,32-7,20 (3 H, m), 7,20-7,13 (3 H, m), 7,04 (2 H, d, J = 8,3 Hz), 5,25 (0,5 H, br s), 4,62 (0,5 H, br s), 4,34 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 4,00-4,93 (1 H, m), 3,84 (1 H, br s), 3,74 (1 H, dd, J = 11,8 Hz, 3,9 Hz), 3,59-3,45 (2 H, m). LC/MS: m/z = 438,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

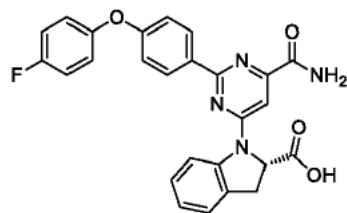
- 15 4-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)morfolin-2-carboxamida (comp. N.º 26)



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,53 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 8,37 (1 H, s), 7,83 (1 H, s), 7,44 (1 H, s), 7,40 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,23 (1 H, s), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,07 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 4,60 (1 H, s muy amplio), 4,28 (1 H, br s), 4,05-3,98 (2 H, m), 3,66 (1 H, dt, J = 11,2 Hz, 2,6 Hz), 3,30-3,20 (1 H, m), 3,19-3,05 (1 H, m). LC/MS: m/z = 438,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

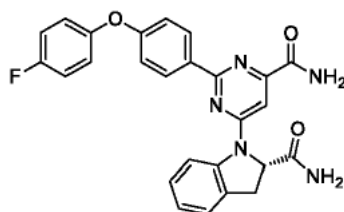
- 20

Ácido (S)-1-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxílico (comp. N.º 31)



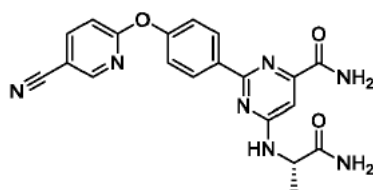
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 13,29 (1 H, br s), 8,61 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,49 (1 H, s), 7,95 (1 H, s), 7,38-7,26 (5 H, m), 7,25-7,16 (2,5 H, m), 7,16-7,08 (2,5 H, m), 7,08-7,02 (1 H, m), 5,32 (1 H, dd, $J = 11,2$ Hz, 3,1 Hz), 3,69 (1 H, dd, $J = 16,7$ Hz, 11,2 Hz), 3,25 (1 H, d, $J = 17,1$ Hz). LC/MS: $m/z = 471,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 (S)-1-(6-carbamoyl-2-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)pyrimidin-4-yl)indolin-2-carboxamida (comp. N.º 36)



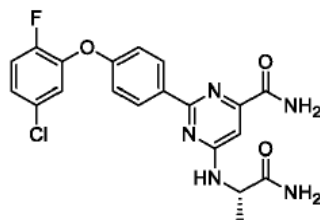
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,6 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,47 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,88 (1 H, s), 7,42-7,25 (6 H, m), 7,25-7,16 (2,5 H, m), 7,16-7,06 (2,5 H, m), 7,03 (1 H, t, $J = 7,2$ Hz), 5,12 (1 H, br d, $J = 8,6$ Hz), 3,72-3,61 (1 H, m), 3,16-6,08 (1 H, m). LC/MS: $m/z = 470,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-((5-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 37)



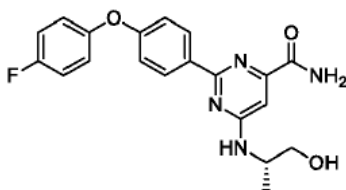
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,68 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,61 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,35 (1 H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz), 8,32 (1 H, s), 7,99 (1 H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,75 (1 H, s), 7,56 (1 H, s), 7,32-7,26 (3 H, m), 7,12 (1 H, s), 7,01 (1 H, s), 4,63-4,54 (1 H, m), 1,38 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 404,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 38)



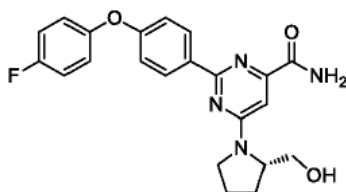
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,56 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,28 (1 H, s), 7,96 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 7,74 (1 H, s), 7,56-7,47 (2 H, m), 7,38-7,33 (2 H, m), 7,12-7,06 (3 H, m), 6,99 (1 H, s), 4,60-4,51 (1 H, m), 1,37 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 430,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 42)



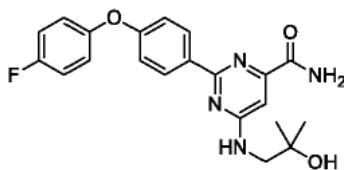
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,51 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 8,25 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,66-7,59 (1 H, m), 7,32-7,23 (2 H, m), 7,19-7,12 (2 H, m), 7,04 (2 H, d, J = 8,1 Hz), 6,98 (1 H, s), 4,84-4,77 (1 H, m), 4,34-4,23 (1 H, m), 3,57-3,47 (1 H, m), 3,44-3,36 (1 H, m), 1,18 (3 H, d, J = 6,6 Hz). LC/MS: m/z = 383,2 [M+H] $^+$.

- 5 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 43)



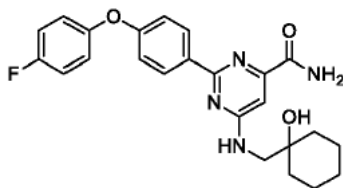
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,58-8,52 (2 H, m), 8,33 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,33-7,25 (2 H, m), 7,21-7,13 (2 H, m), 7,11 (0,4 H, br s), 7,07-7,02 (2 H, m), 6,98 (0,6 H, br s), 5,02 (0,4 H, br s), 4,82 (0,6 H, br s), 4,39 (0,6 H, br s), 3,98 (0,4 H, br s), 3,73 (1 H, br s), 3,68-3,39 (2 H, m), 3,41-3,30 (1 H, m), 2,14-1,89 (4 H, m). LC/MS: m/z = 409,2 [M+H] $^+$.

- 10 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 44)



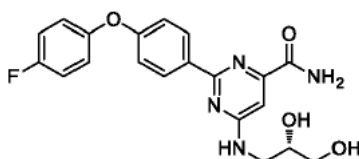
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,51 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 8,24 (1 H, s), 7,76-7,69 (2 H, m), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,18-7,12 (2 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,04 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 4,61 (1 H, s), 3,48 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 1,14 (6 H, s). LC/MS: m/z = 397,2 [M+H] $^+$.

- 15 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(((1-hidroxiciclohexil)metil)amino)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 45)



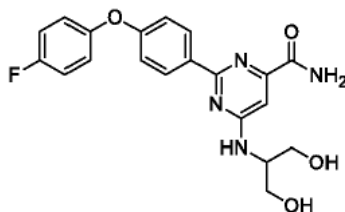
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,51 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,24 (1 H, s), 7,74-7,67 (2 H, m), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,11 (1 H, s), 7,04 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 4,39 (1 H, s), 3,51 (2 H, d, J = 5,7 Hz), 1,62-1,33 (9 H, m), 1,26-1,14 (1 H, m). LC/MS: m/z = 437,3 [M+H] $^+$.

- 20 (S)-6-((2,3-dihidroxipropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 46)



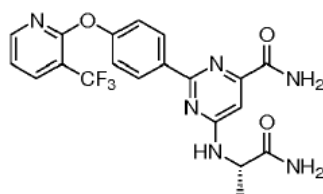
^1H RMN (400 MHz, CD $_3$ OD): 8,50 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 7,21-7,08 (5 H, m), 7,05 (2 H, d, J = 9,0 Hz), 3,99-3,90 (1 H, m), 3,86-3,75 (1 H, m), 3,66-3,55 (3 H, m). LC/MS: m/z = 399,1 [M+H] $^+$.

6-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 47)



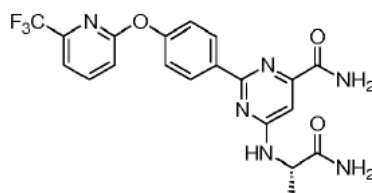
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,52 (2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1 H, s), 7,71 (1 H, s), 7,61 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,32-7,24 (2 H, m), 7,20-7,12 (2 H, m), 7,08-7,01 (3 H, m), 4,84-4,70 (2 H, m), 4,32-4,21 (1 H, m), 3,62-3,51 (4 H, m). LC/MS: m/z = 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((3-trifluorometil)piridin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 58)



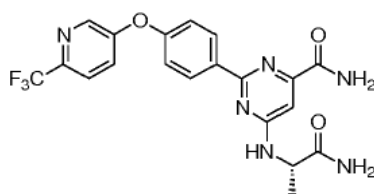
10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,32 (1H, br), 8,30 (1H, bs), 7,98 (1H, d, J = 6,8Hz), 7,74 (1H, bs), 7,56 (1H, bs), 7,38 (1H, dd, J = 5,6, 6,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,13 (1H, s), 7,02 (1H, bs), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,2Hz). LC/MS: m/z = 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-trifluorometil)piridin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 59)



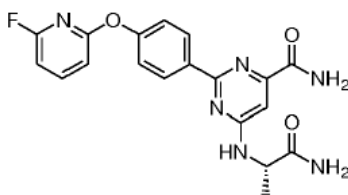
15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,34 (1H, br), 8,10 (1H, t, J = 8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 6,8Hz), 7,74 (1H, bs), 7,68 (1H, d, J = 7,2 Hz) 7,57 (1H, bs), 7,40 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,13 (1H,s), 7,02 (1H, bs), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,2Hz). LC/MS: m/z = 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-trifluorometil)piridin-3-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 60)



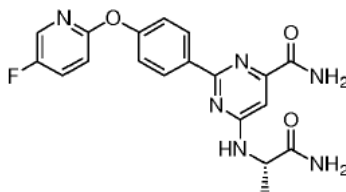
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 8,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,8Hz), 8,33 (1H, br), 7,99 (1H, d, J = 6,8Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,76 (1H, bs), 7,64 (1H, dd, J = 8, 2,4 Hz) 7,55 (1H, bs), 7,27 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,13 (1H, s), 7,02 (1H, bs), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,2Hz). LC/MS: m/z = 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-fluoropiridin-2-il)oksi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 61)



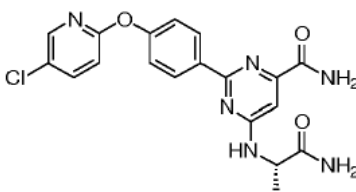
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,32 (1H, br), 8,05 (1H, q, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,75 (1H, bs), 7,55 (1H, bs), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, s), 7,02 (1H, bs), 7,00 (1H, dd, J = 7,6, 1,2 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8, 2,4 Hz), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,2 Hz). LC/MS: m/z = 397 [M+H]⁺.

- 5 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 62)



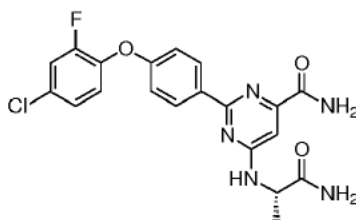
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,57 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, br), 8,20 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,97 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,87 (1H, dt, J = 2,8, 7,6 Hz), 7,75 (1H, bs), 7,55 (1H, bs), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (1H, s), 7,02 (1H, bs), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,2 Hz). LC/MS: m/z = 397 [M+H]⁺.

- 10 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 63)



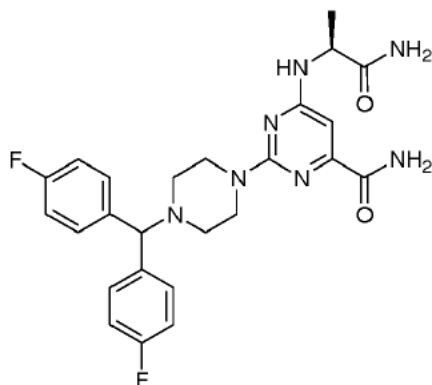
- 15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,57 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,31 (1H, br), 8,25 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,74 (1H, bs), 7,55 (1H, bs), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (1H, s), 7,02 (1H, bs), 4,59 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,2 Hz). LC/MS: m/z = 413 [M+H]⁺.

- (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 64)



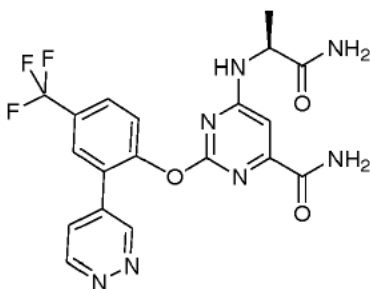
- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (1H, br), 7,96 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,74 (1H, bs), 7,69 (1H, dd, J = 11, 2,0 Hz), 7,54 (1H, bs), 7,35 (1H, dt, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,09 (1H, bs), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, bs), 4,57 (1H, m), 1,38 (3H, d, J = 7,2 Hz). LC/MS: m/z = 430 [M+H]⁺.

- (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(4-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 71; compuesto de referencia)



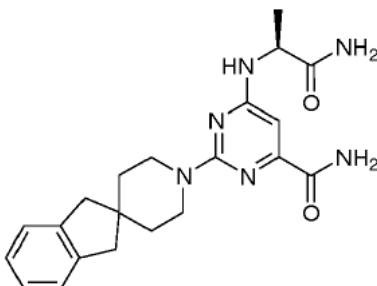
^1H RMN (CD_3OD): 7,20-7,4 (4H, m), 6,85-6,95 (4H, m), 6,40 (1H, s), 4,2 (2H, m), 3,65-3,79 (4H, m), 2,15-2,35 (4H, m), 1,40 (3H, d, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 496$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(2-(piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 72; compuesto de referencia)



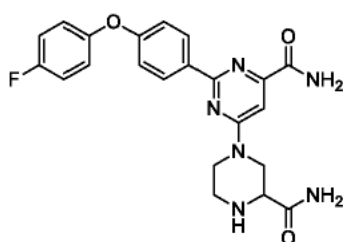
^1H RMN (CD_3OD): 9,09-9,51 (2H, m), 7,82-8,05 (3H, m), 7,4 (1H, m), 6,80 (1H, s), 4,0 (1H, m), 1,35 (3H, d, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)amino)-2-(1,3-dihidroespiro[inden-2,4'-piperidin]-r-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 73; compuesto de referencia)



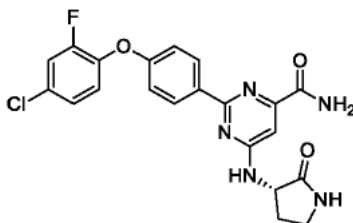
^1H RMN (CD_3OD): 6,95-7,20 (m, 4H), 6,35 (1H, s), 4,6 (2H, m), 4,2 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,88 (m, 2H), 2,10 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,40 (2H, m), 1,28 (3H, d, $J = 7,0$ Hz). LC/MS: $m/z = 395$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-(3-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 74)



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,53 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,34 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,80 (1 H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,45 (1 H, s), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,24-7,20 (2 H, m), 7,19-7,12 (2 H, m), 7,05 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,02-3,71 (2 H, br), 3,27 (3 H, br s), 3,02-2,94 (1 H, br m), 2,78-2,65 (2 H, br m). LC/MS: $m/z = 437,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

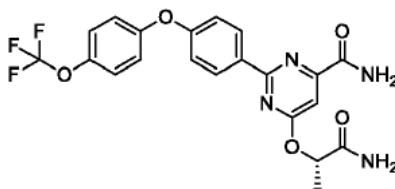
(S)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 75)



5

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,52 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,29 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,96 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,70 (1 H, dd, $J = 11,0$ Hz, 2,2 Hz), 7,38-7,28 (2 H, m), 7,09-7,03 (3 H, m), 4,75 (1 H, m), 3,32-3,23 (2 H, m), 2,57-2,46 (1 H, m, se superpone con pico de DMSO), 2,06-1,93 (1 H, m). LC/MS: $m/z = 442,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

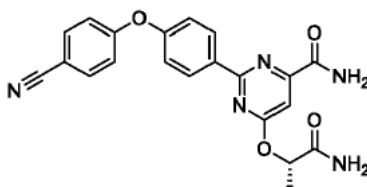
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 76)



10

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,62 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,51 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,70 (1 H, s), 7,47-7,42 (2 H, m), 7,26 (1 H, s), 7,25-7,19 (3 H, m), 7,14 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,38 (1 H, q, $J = 6,8$ Hz), 1,53 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz). LC/MS: $m/z = 463,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

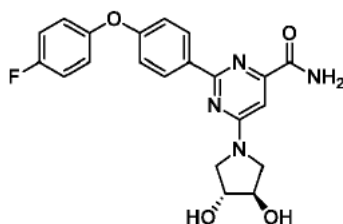
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-cianofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 77)



15

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,67 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,55 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 7,89 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,71 (1 H, s), 7,28 (1 H, s), 7,25 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,24-7,19 (3 H, m), 5,39 (1 H, q, $J = 6,8$ Hz), 1,53 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz). LC/MS: $m/z = 404,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

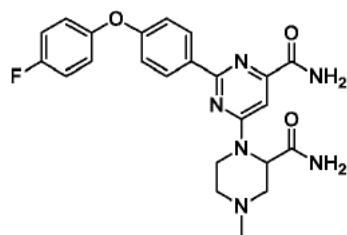
6-((3R,4R)-3,4-dihidropirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 80)



20

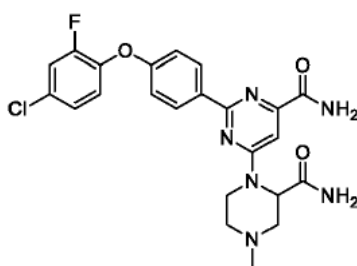
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8,55 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,33 (1 H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,79 (1 H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,31-7,24 (2 H, m), 7,19-7,13 (2 H, m), 7,05 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,90 (1 H, s), 5,29 (1 H, d, $J = 3,5$ Hz), 5,21 (1 H, d, $J = 3,5$ Hz), 4,14-4,09 (1 H, m), 4,09-4,04 (1 H, m), 3,76-3,62 (3 H, m), 3,35-3,30 (1 H, m). LC/MS: $m/z = 411,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 82)



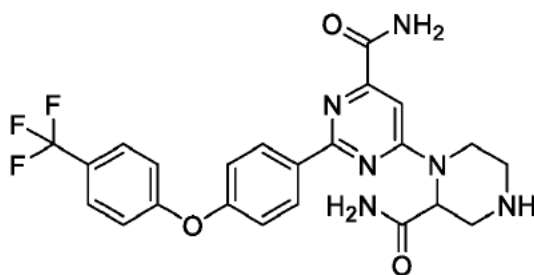
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,49 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,37 (1 H, s), 7,19-7,08 (4 H, m), 7,03 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 5,65-5,24 (1 H, br), 4,48-3,95 (1 H, br), 3,64-3,53 (1 H, m), 3,50-3,42 (1 H, m), 2,99-2,92 (1 H, m), 2,40 (1 H, dd, $J = 12,1$ Hz, 4,8 Hz), 2,33 (3 H, s), 2,20 (1 H, dt, $J = 11,6$ Hz, 3,5 Hz). LC/MS: $m/z = 451,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 6-(2-carbamoyl-4-methylpiperazin-1-yl)-2-(4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl)pyrimidin-4-carboxamide (comp. N.º 83)



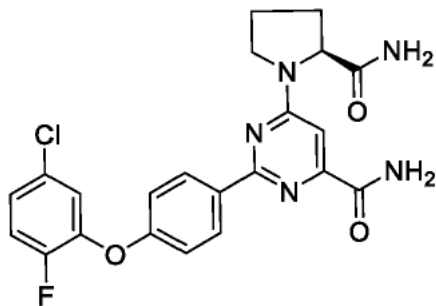
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): 8,50 (2 H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,42 (1 H, dd, $J = 10,5$ Hz, 2,4 Hz), 7,37 (1 H, s), 7,29-7,18 (2 H, m), 7,04 (2 H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,64-5,22 (1 H, br), 4,50-3,92 (1 H, br), 3,65-3,53 (1 H, m), 3,50-3,41 (1 H, m), 2,99-2,92 (1 H, m), 2,40 (1 H, dd, $J = 11,8$ Hz, 4,8 Hz), 2,33 (3 H, s), 2,20 (1 H, dt, $J = 11,6$ Hz, 3,5 Hz). LC/MS: $m/z = 485,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 10 6-(2-carbamoylpiperazin-1-yl)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 86)



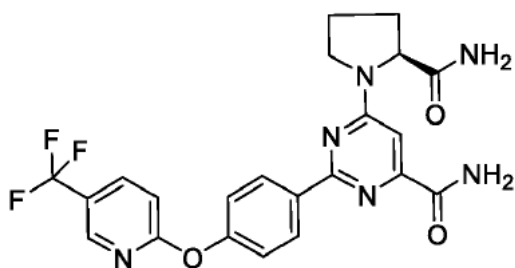
^1H RMN (CD_3OD): 8,45 (m, 2H), 7,55 (m, 2H); 7,25 (s, 1H), 6,95-7,15 (m, 4H), 5,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 2H), 2,85-3,0 (m, 2H), 2,70 (m, 1H). LC/MS: $m/z = 487$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- (S)-6-(2-carbamoylpirrolidin-1-yl)-2-(4-(5-chloro-2-fluorophenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 87)



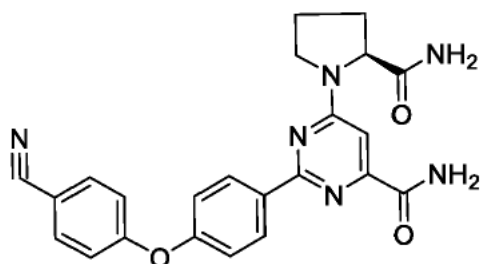
- 15 ^1H RMN (CD_3OD): 8,40 (m, 2H), 6,75-7,20 (m, 6H), 4,55 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 2H), 1,95-2,35 (m, 4H). LC/MS: $m/z = 456$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- (S)-6-(2-carbamoylpirrolidin-1-yl)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi) fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 88)



^1H RMN (CD_3OD): 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: $m/z = 473$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

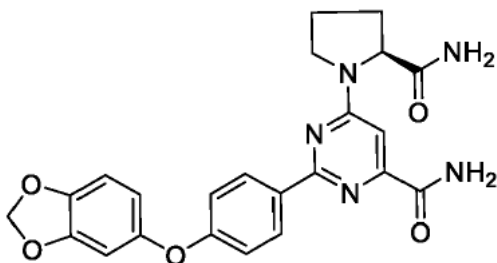
(S)-6-(2-carbamoylpyrrolidin-1-il)-2-(4-(4-cianofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 89)



5

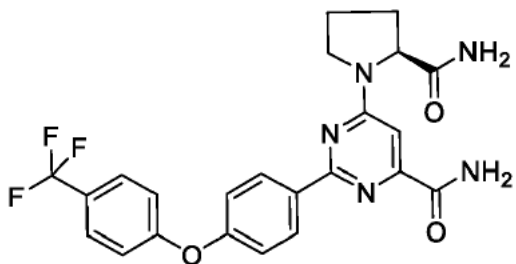
^1H RMN (CD_3OD): 8,49 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,05 (m, 5H), 4,55 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 2H), 1,90-2,40 (m, 4H). LC/MS: $m/z = 429$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxy)fenil)-6-(2-carbamoylpyrrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 90)



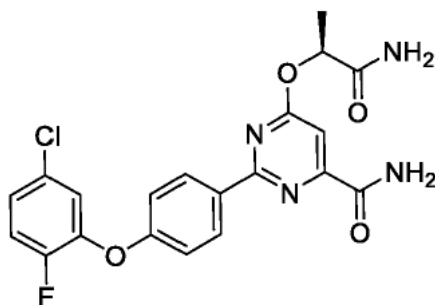
10 ^1H RMN (CD_3OD): 8,40 (m, 2H), 6,60-7,05 (m, 4H), 6,30-6,60 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 2H), 1,90-2,40 (m, 4H). LC/MS: $m/z = 448$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-6-(2-carbamoylpyrrolidin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 91)



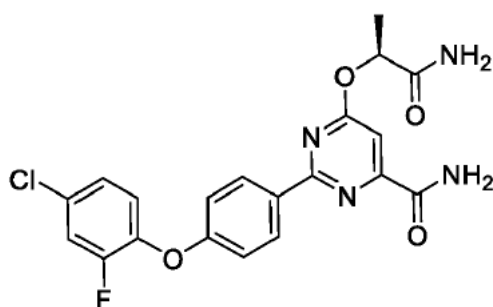
15 ^1H RMN (CD_3OD): 8,45 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 6,90-7,05 (m, 4H), 4,60 (m, 1H), 3,40-3,70 (m, 2H), 1,90-2,40 (m, 4H). LC/MS: $m/z = 472$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 92)



^1H RMN (CD_3OD): 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: $m/z = 431$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

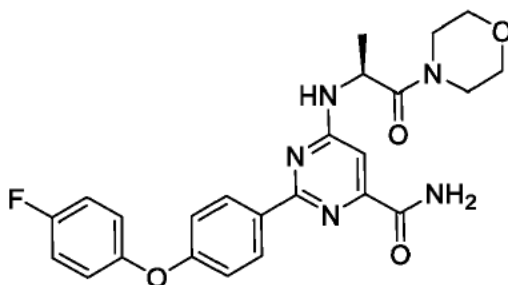
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)oxy)-2-(4-(5-chloro-2-fluorophenoxy)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 93)



5

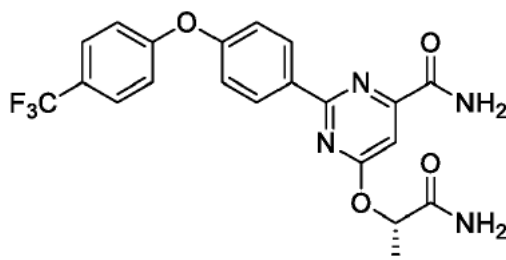
^1H RMN (CD_3OD): 8,45 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 6,85-6,95 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 7,20$ Hz, 3H). LC/MS: $m/z = 431$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-morfolino-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 95)



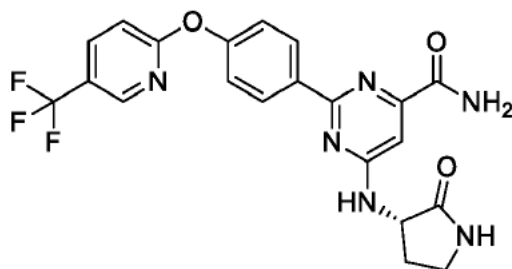
10 ^1H RMN (CD_3OD): 8,40 (m, 2H), 6,95-7,20 (m, 7H), 5,15 (m, 1H), 3,45-3,85 (m, 8H), 1,50 (d, $J = 7,20$ Hz, 3H). LC/MS: $m/z = 466$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-yl)oxy)-2-(4-(4-(trifluorometilmetil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 98)



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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: $m/z = 447$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(S)-6-((2-oxopirrodin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 99)



^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,62-8,56 (3 H, m), 8,33 (1 H, s), 8,27 (1 H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz), 8,12 (1 H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,98 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,33-7,26 (3 H, m), 7,09 (1 H, s), 4,82-4,71 (1 H, m), 3,35-3,25 (2 H, m), 2,61-2,49 (1 H, m, se superpone con pico de DMSO), 2,07-1,94 (1 H, m). LC/MS: $m/z = 459,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

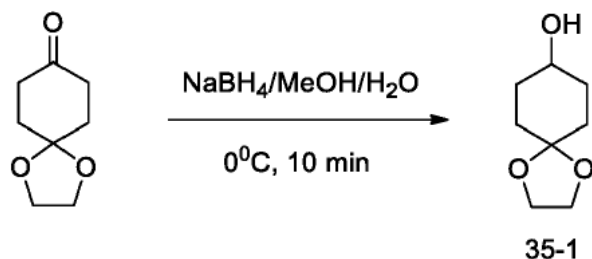
5 EJEMPLO 35

Preparación

6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 103)

de

Esquema 77



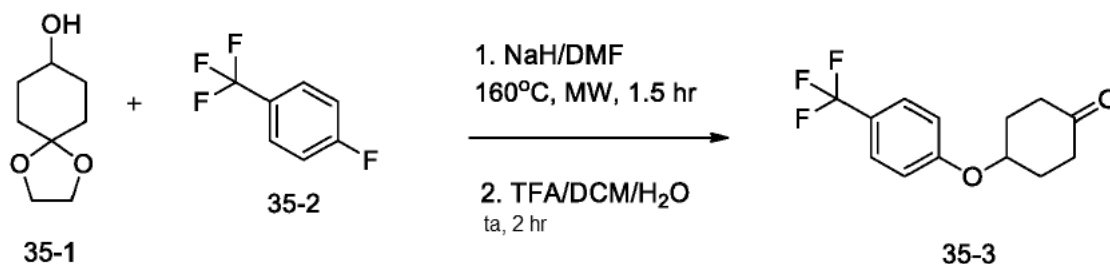
10

Síntesis de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (compuesto 35-1)

NaBH_4 (370 mg, 10 mmol) en 5 mL de H_2O se añadió lentamente a 10 mL de solución en MeOH de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona (1,56 g, 10 mmol) a 0°C . Después de la adición, el metanol se retiró y el residuo se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa de EtOAc se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (compuesto 35-1), que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación (1,56 g, rendimiento del 100%).

15

Esquema 78

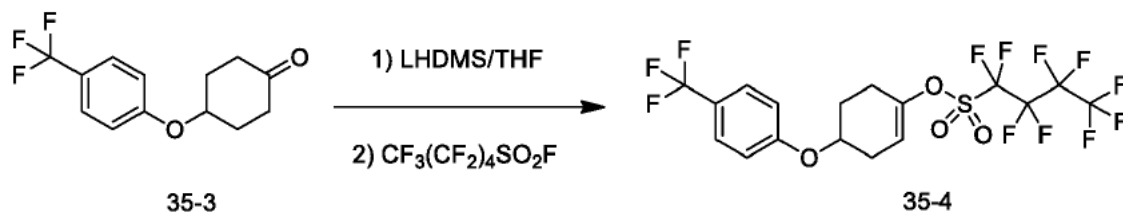


20

Síntesis de 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanona (compuesto 35-3) NaH (200 mg, 5 mmol) se añadió a una solución toluénica de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ol (compuesto 35-1) (730 mg, 5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 0,5 hr y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Una solución en DMF de 1-fluoro-4-(trifluorometil)benzene (compuesto 35-2) (820 mg, 5 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 160°C durante 1,5 hr en una microondas (iniciador Biotage). La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El producto crudo se trató con TFA/DCM/ H_2O (2 mL/4 mL/0,6 mL) a temperatura ambiente durante 2 hr y luego se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). El EtOAc se retiró y el residuo se sometió a cromatografía flash en gel de sílice usando EtOAc/hexanos como el eluyente para dar 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexanona (compuesto 35-3) en forma de un aceite incoloro (0,52 g, rendimiento del 40%). LC/MS: $m/z = 259$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

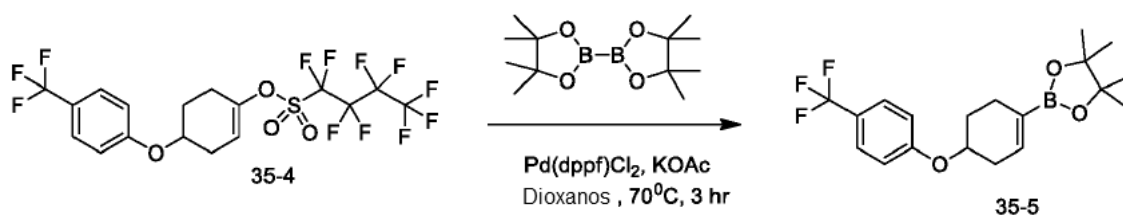
Esquema 79



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

- 5 Una solución en LHDMS (1 M en THF, 2,2 mmol, 2,2 mL) se añadió gota a gota a una solución en THF de 4-(4-(trifluorometil) fenoxi)ciclohexanona (compuesto 35-3) (0,52 g, 2 mmol) a -78°C bajo argón y la mezcla se agitó durante 1 hr después de completar la adición. $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{SO}_2\text{F}$ (0,35 mL, 2 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 hrs. El THF se retiró y el residuo se sometió a columna flash usando EtOAc/hexanos como el eluyente para dar 1,1,2,2,3,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-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%).
- 10

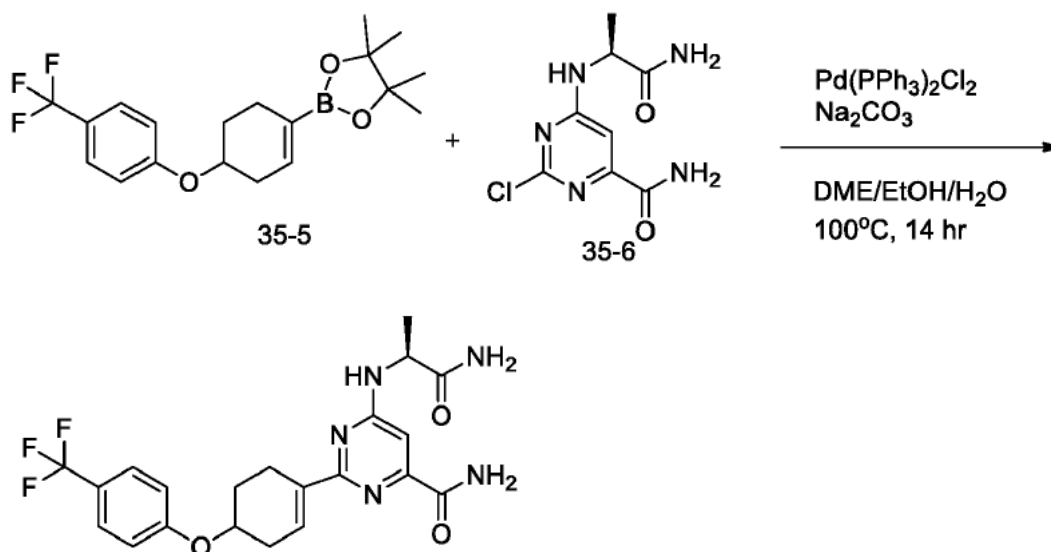
Esquema 80



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

- 15 Una mezcla de 1,1,2,2,3,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato de 4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-ilo (compuesto 35-4) (0,8 g, 1,48 mmol), pinacol diborano (0,38 g, 1,48 mmol), KOAc (0,44 g, 4,5 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (60 mg, 0,07 mmol) se suspendió en dioxanos (10 mL) y se calentó hasta 70°C durante 3 hrs. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y se secó sobre MgSO_4 . La remoción de EtOAc 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 ulterior purificación (0,5 g, rendimiento crudo del 94%).
- 20

Esquema 81



comp. N.º 103

Síntesis

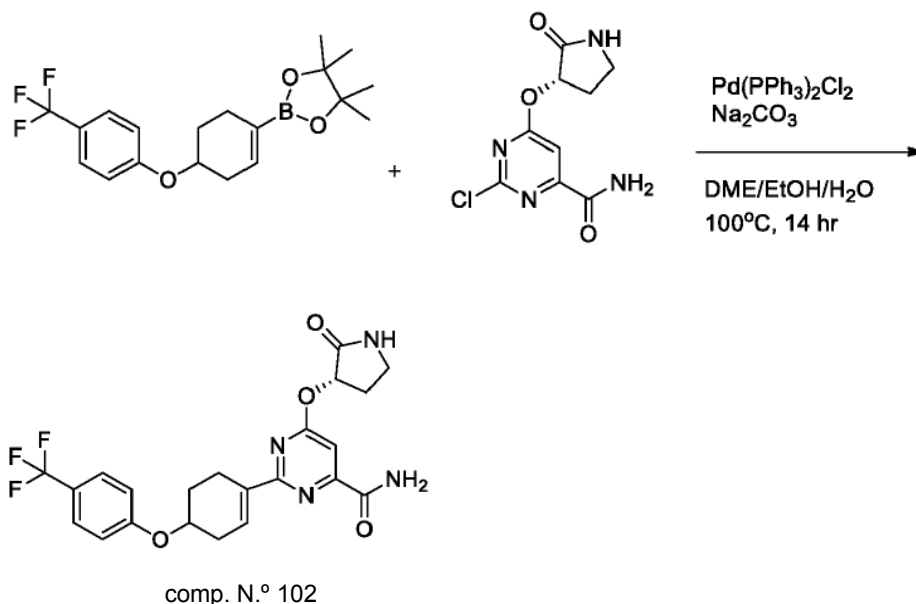
de

6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 103)

- 5 Una mezcla de 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(PPh₃)₂Cl₂ (27 mg, 0,04 mmol) y Na₂CO₃ (2 M en H₂O, 0,7 mL) se suspendió en DME/EtOH (2 mL/1 mL). La mezcla se purgó con N₂, se calentó a 100 °C durante 14 hr y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y se secó sobre MgSO₄. Después de la remoción de acetato de etilo por medio de un evaporador rotativo, el residuo se sometió a cromatografía flash usando DCM/MeOH como el eluyente para dar
- 10 6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 103) en forma de un sólido blanco (50 mg). ¹H RMN (CD₃OD) 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]⁺.

EJEMPLO 36

- 15 Preparación de 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida
Esquema 82

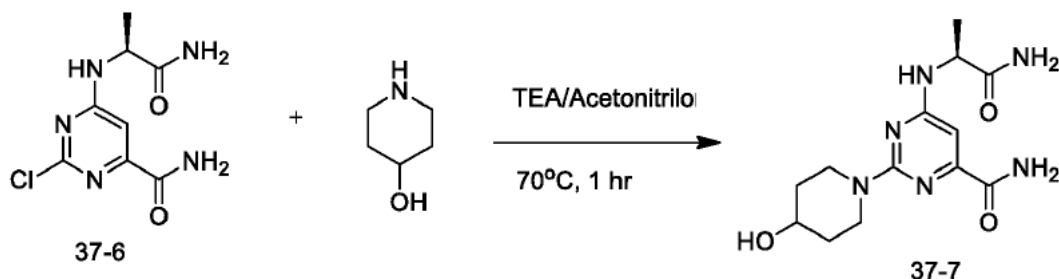


- 20 6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida se preparó usando la metodología descrita en el EJEMPLO 35. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,35-7,45 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,20-3,35 (m, 2H), 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]⁺.

EJEMPLO 37

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

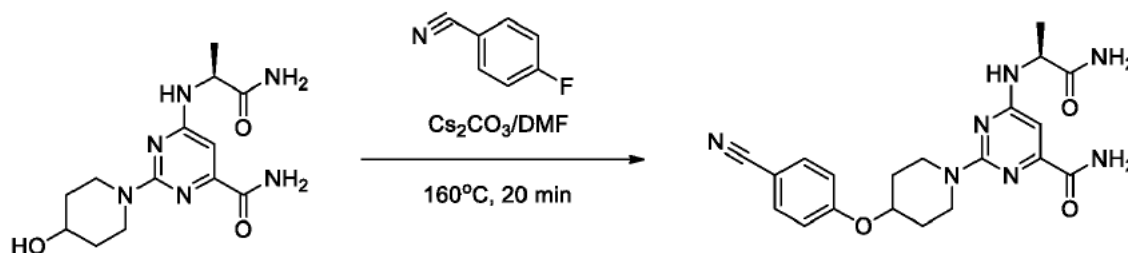
Esquema 83



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

- 5 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) se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se agitó a 70 °C durante 1 hr, se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y se secó sobre MgSO₄. El acetato de etilo se retiró por medio de un evaporador rotativo y la (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida cruda (compuesto 37-7) se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Esquema 84



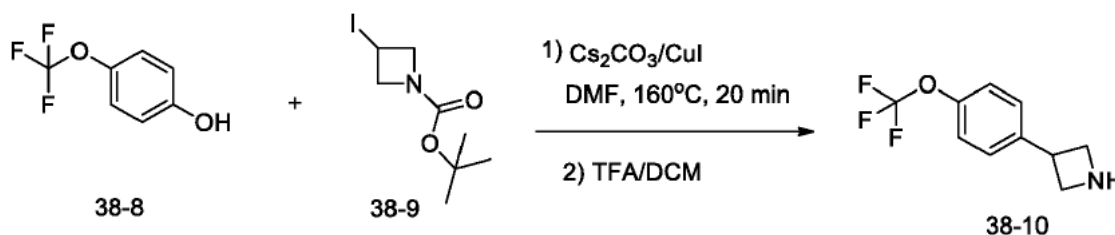
- 10 Síntesis de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cianofenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 100)

- 15 Una mezcla de 4-fluorobenzonitrilo (121 mg, 1 mmol), compuesto 37-7 (308 mg, 1 mmol) y Cs₂CO₃ (326 mg, 1 mmol) en DMF (2 mL) se calentó a 160 °C en un microondas (iniciador Biotage) durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y se secó sobre MgSO₄. Después de la remoción de acetato de etilo por medio de evaporador rotativo, el residuo se sometió a cromatografía flash usando DCM/MeOH como el eluyente para dar (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cianofenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 100) en forma de un sólido blanco (150 mg). ¹H RMN (CD₃OD) 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]⁺.

EJEMPLO 38

- 20 Preparación de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidín-1-il)pirimidin-4-carboxamida (comp. N.º 101)

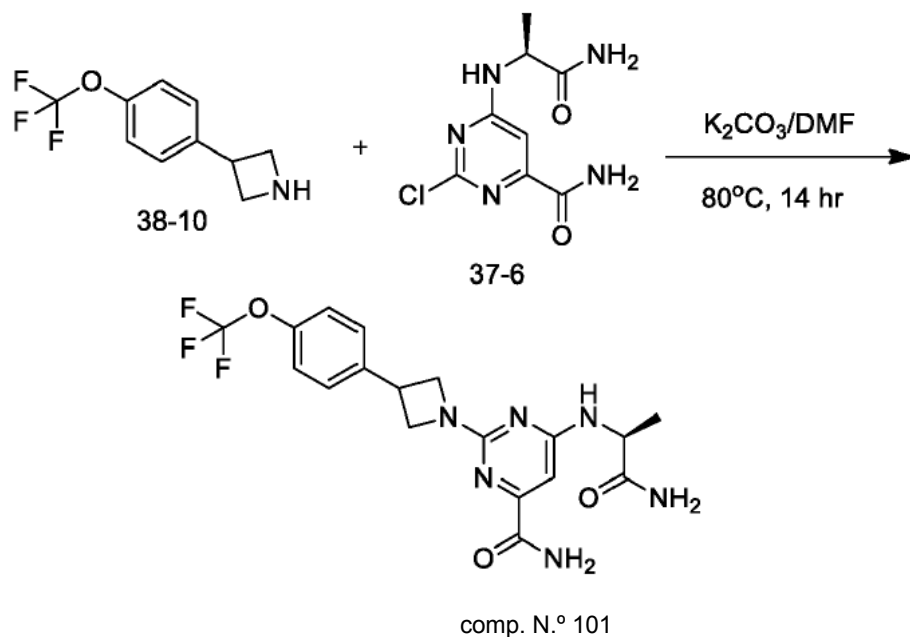
Esquema 85



- 25 Síntesis de 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidina (compuesto 38-10)

- 30 Una mezcla de compuesto fenol 38-8 (356 mg, 2 mmol), compuesto de yoduro 389 (564 mg, 2 mmol), Cs₂CO₃ (652 mg, 2 mmol) y CuI (100 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 mL) se tapó en un vial para microondas y se agitó a 160 °C en un microondas (iniciador Biotage) durante 20 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y se secó sobre MgSO₄. El EtOAc se removió bajo evaporación rotativa y el residuo se disolvió en TFA/DCM (5 mL/5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y se secó sobre MgSO₄. Después de la remoción del acetato de etilo por evaporación rotativa, la 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidina cruda (compuesto 38-10) se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC/MS: *m/z* = 218 [M+H]⁺.

Esquema 86



5 Síntesis de (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidín-1-il)pirimidín-4-carboxamida (comp. N.º 101)

10 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 K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol) se disolvió en DMF (3 mL), se agitó a 80 °C durante 14 hr y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL) y se secó sobre $MgSO_4$. Después de la remoción del acetato de etilo por evaporación rotativa, el residuo se sometió a cromatografía flash usando DCM/MeOH como el eluyente para dar (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)azetidín-1-il)pirimidín-4-carboxamida (comp. N.º 101) en forma de un sólido blanco (150 mg). 1H RMN (CD_3OD) δ 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: $m/z = 425 [M+H]^+$.

EJEMPLO 39

15 Los compuestos representativos de la invención se han ensayado en los ensayos FLIPR[®], FLIPR^{tetra}[®] y/o de electrofisiología (EP) respecto de la actividad de bloqueo del canal de sodio, que se describe en detalle con anterioridad. Los valores representativos se presentan en la TABLA 4.

TABLA 4

Evaluación de compuestos como bloqueadores del canal de sodio (Na_v)

Compuesto Ejemplo N.º	Actividad de $Nav1.7$ (μM)		
	Ensayo FLIPR IC_{50}	Ensayo EP K_i	Ensayo EP K_r
1	0,42	0,057	4,22
2	0,4	0,59	10,12
3	0,39		
4	1,4		
5	0,26	0,078	7,95

ES 2 643 235 T3

	Actividad de Nav1.7 (μM)		
6	0,13	0,25	4,78
7	0,17	0,053	1,89
8	0,42		
9	0,35		
10	0,18		
11	0,72		
12	0,4		
13	0,99	0,42	168,67
14	0,17	0,024	0,84
15	0,86	0,35	10,42
16	>20		
17	0,10		
18	0,20		
19	>20		
20	0,22		
21	0,60	0,23	7,25
22	0,55		
23	0,3		
24	10-20		
25	0,36		
26	0,26		
27	0,26		
28	10-20		
29	>20		
30	>20		
31	>20		
32	2,00		
33	0,97		
34	1,15		

ES 2 643 235 T3

	Actividad de Nav1.7 (μM)		
35	>20	20,50	102,0
36	>20		
37	10-20		
38	0,11	0,067	1,55
39	0,95		
40	>20	41,05	109,5
41	0,037		
42	0,069	0,024	2,04
43	0,15		
44	0,11		
45	0,22		
46	>20		
47	0,46		
48	0,17		
49	0,17		
50	>20		
51	>20		
52	0,088		
53	0,14	0,27	4,08
54	1,75		
55	2,09		
56	0,22	0,053	5,04
57	3,25		
58	1,27		
59	2,04		
60	1,66		
61	6,46		
62	2,98		
63	0,79	0,60	27,96

ES 2 643 235 T3

	Actividad de Nav1.7 (μM)		
64	0,18	0,016	0,73
65	>20		
66	0,41		
67	>20		
68	>20		
69	6,10		
70	3,76		
71	>20		
72	1,42		
73	1,80		
74	0,25		
75	0,12		
76	0,16		
77	0,29		
78	0,12		
79	0,41		
80	0,38		
81	0,49		
82	0,34		
83	0,31		
84	0,18		
85	0,21		
86	0,36		
87	0,14		
88	1,18		
89	0,41		
90	0,54		
91	0,20		
92	0,27		

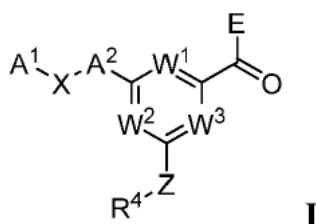
	Actividad de Nav1.7 (μM)		
93	0,083		
94	1,59		
95	0,43		
96	0,53		
97	5,72		
98	0,17	0,054	1,16
99	0,57	0,083	4,65
100	4,57		
101	0,87		
102	0,22		
103	1,08		

Habiendo descrito ahora completamente esta descripción, los expertos en la técnica comprenderán que ella se puede llevar a cabo dentro de un rango amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el alcance de la descripción o realización de ella.

- 5 Otras realizaciones de la descripción serán obvias para los expertos en la técnica considerando la memoria descriptiva y la práctica de la invención aquí revelada. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos sean considerados sólo a modo de ejemplo, indicando un alcance real por medio de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula I:



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 W^1 y W^2 son N y W^3 es CR^3 ; o

A^1 es piridilo sustituido que tiene uno o dos sustituyentes o fenilo sustituido que tiene uno, dos o tres sustituyentes;

en donde el piridilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, 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 donde el fenilo está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, 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 o (heteroaril)alquilo;

X es -O-;

20 A^2 se selecciona del grupo que consiste en:

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

25 E se selecciona del grupo que consiste en:

- a) hidroxilo;
- b) alcoxi; y
- c) $-NR^1R^2$;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

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

i) (carboxamido)alquilo;

j) (ciano)alquilo;

k) alcoxi alquilo;

l) hidroxil alquilo; y

5 m) heteroalquilo;

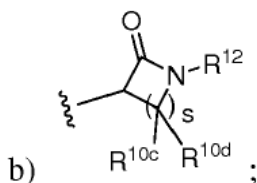
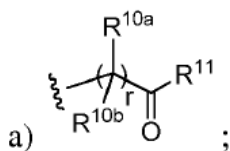
R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; o

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

R^3 es hidrógeno;

10 Z se selecciona del grupo que consiste en $-NR^5-$ y $-O-$;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



c) hidroxialquilo;

d) hidroxil(cicloalquil)alquilo; y

15 e) (heterociclo)alquilo;

cada R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} y R^{10d} se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en:

a) hidrógeno;

b) hidroxil;

c) alquilo opcionalmente sustituido;

20 d) aralquilo;

e) (heterociclo)alquilo;

f) (heteroaril)alquilo;

g) (amino)alquilo;

h) (alquilamino)alquilo;

25 i) (dialquilamino)alquilo;

j) (carboxamido)alquilo;

k) (ciano)alquilo;

l) alcoxialquilo;

m) hidroxialquilo;

30 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 unidos forman un cicloalquilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;
 r es 1, 2 ó 3;
 s es 1, 2 ó 3;
 R^{11} se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 a) hidroxil;
 b) alcoxi; y
 c) $-NR^{1a}R^{2a}$;
 R^{1a} se selecciona del grupo que consiste en:
- 15 b) alquilo;
 c) aralquilo;
 d) (heterociclo)alquilo;
 e) (heteroaril)alquilo;
 f) (amino)alquilo;
- 20 g) (alquilamino)alquilo;
 h) (dialquilamino)alquilo;
 i) (carboxamido)alquilo;
 j) (ciano)alquilo;
 k) alcoxi alquilo;
- 25 l) hidroxil alquilo; y
 m) heteroalquilo;
 R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; o
 R^{1a} y R^{2a} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;
- 30 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en:
- a) hidrógeno;
 b) alquilo opcionalmente sustituido;
 c) (amino)alquilo;
 d) (alquilamino)alquilo;
- 35 e) (dialquilamino)alquilo;
 f) (carboxamido)alquilo;
 g) (ciano)alquilo;

h) alcoxialquilo;

i) hidroxialquilo; y

j) heteroalquilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

5 a) hidrógeno;

b) alquilo;

c) hidroxialquilo; y

d) alquilsulfonilo; o

10 R⁴ y R⁵ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros;

en donde el alquilo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de nitro, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, guanidino, carboxi, carboxialquilo y cicloalquilo;

15 en donde el arilo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo o (heteroaril)alquilo;

20 en donde el heteroarilo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo y (heteroaril)alquilo;

25 en donde el cicloalquilo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo y (heteroaril)alquilo;

30 en donde el heterociclo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de halo, nitro, ciano, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltio, carboxamido, sulfonamido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ureído, guanidino, carboxi, carboxialquilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, alcoxialquilo, (amino)alquilo, hidroxialquilamino, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, (ciano)alquilo, (carboxamido)alquilo, mercaptoalquilo, (heterociclo)alquilo y (heteroaril)alquilo;

35 siempre que, cuando R⁴ y R⁵ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 3 a 8 miembros, entonces R¹ se seleccione del grupo que consiste en:

40 a) hidrógeno;

b) (heterociclo)alquilo;

c) (heteroaril)alquilo;

d) (amino)alquilo;

e) (alquilamino)alquilo;

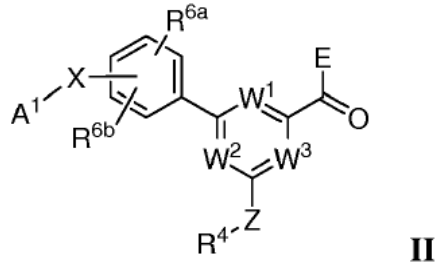
45 f) (dialquilamino)alquilo;

g) (carboxamido)alquilo;

h) (ciano)alquilo;

- i) alcoxialquilo;
- j) hidroxialquilo; y
- k) heteroalquilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula II:



5

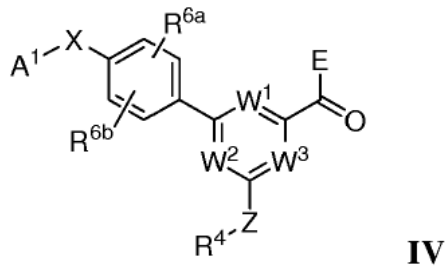
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,

en donde:

R^{6a} y R^{6b} se seleccionan, de modo independiente, del grupo que consiste en:

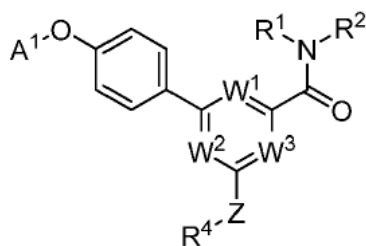
- a) hidrógeno;
- 10 b) halo;
- c) nitro;
- d) ciano;
- e) hidroxil;
- f) amino;
- 15 g) alquilamino;
- h) dialquilamino;
- i) haloalquilo;
- j) hidroxil alquilo;
- k) alcoxi;
- 20 l) haloalcoxi;
- m) carboxil; y
- n) alcoxycarbonilo.

3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 que tiene la fórmula IV:



25 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula VII:



VII

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde Z es

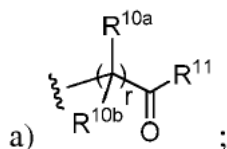
i) $-NR^5-$ o

5 ii) $-O-$,

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



10 b) hidroxialquilo; y

c) hidroxí(cicloalquil)alquilo;

R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en:

a) hidrógeno;

b) hidroxí;

15 c) alquilo opcionalmente sustituido;

d) aralquilo;

e) (heteroaril)alquilo;

f) (amino)alquilo;

g) (alquilamino)alquilo;

20 h) (dialquilamino)alquilo;

i) (carboxamido)alquilo;

k) alcoxialquilo; y

l) hidroxí alquilo;

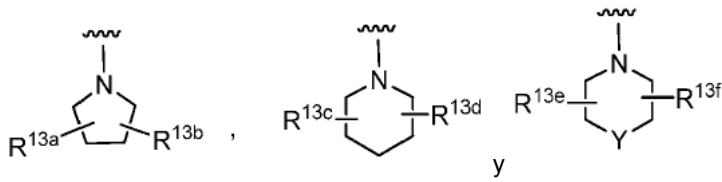
R^{10b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; o

25 R^{10a} y R^{10b} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros; r es 1 ó 2;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^4 y R^5 tomados juntos con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y en donde, con preferencia, dicho heterociclo opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en:

30



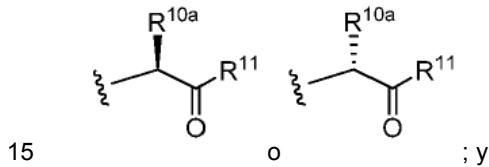
en donde:

R^{13a} , R^{13b} , R^{13c} , R^{13d} , R^{13e} y R^{13f} se seleccionan, de modo independiente, del grupo que consiste en:

- a) hidrógeno;
 - 5 b) hidroxilo;
 - c) hidroxilo alquilo;
 - d) carboxilo;
 - e) alcoxycarbonilo; y
 - f) carboxamido;
- 10 Y se selecciona del grupo que consiste en O, S y NR^{14} ; y R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde

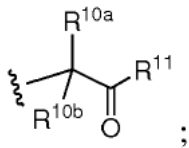
i) R^4 es:



R^{11} es $-NR^{1a}R^{2a}$,

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; o

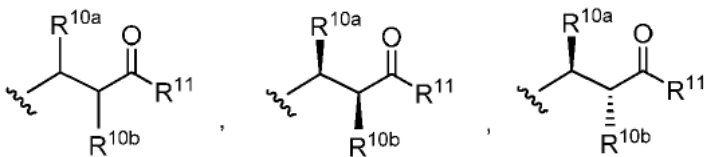
ii) R^4 es:

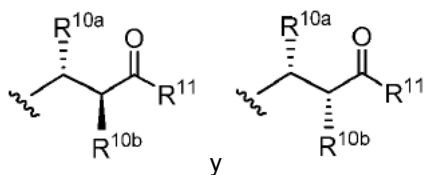


20 R^{10a} y R^{10b} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo de 3 a 6 miembros; y R^{11} es $-NR^{1a}R^{2a}$,

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; o

iii) R^4 se selecciona del grupo que consiste en:





R^{10a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y

R^{10b} se selecciona del grupo que consiste en:

a) hidrógeno;

5 b) hidroxilo; y

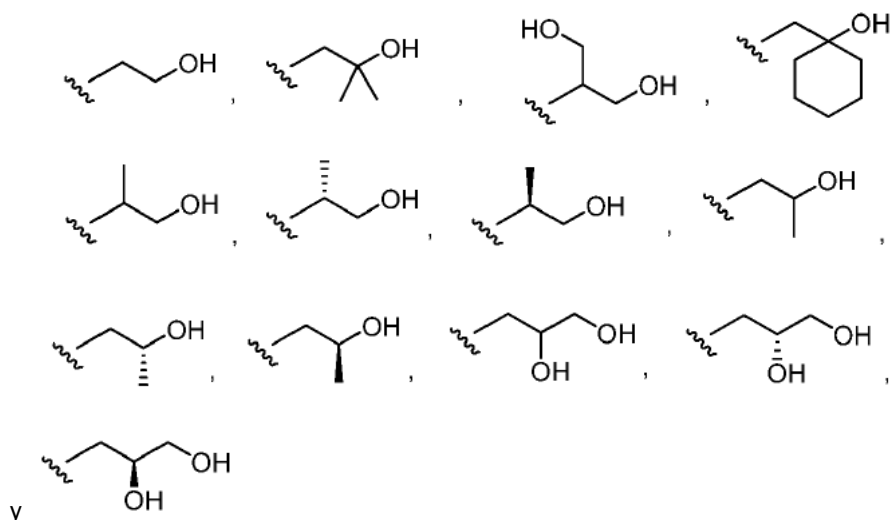
c) alquilo,

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; o

iv) R^4 es hidroxialquilo o hidroxil(cicloalquil)alquilo

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y

10 en donde preferentemente dicho hidroxialquilo o hidroxil(cicloalquil)alquilo se selecciona del grupo que consiste en



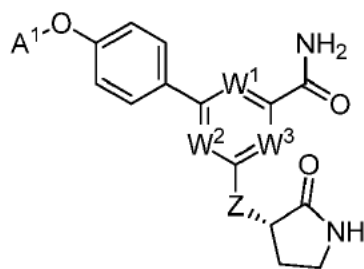
9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde A^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido que tiene uno o dos sustituyentes y piridilo sustituido que tiene un sustituyente, en donde cada sustituyente se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, ciano, hidroxilo, amino, haloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo y alquilo.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde E es $-NH_2$, y

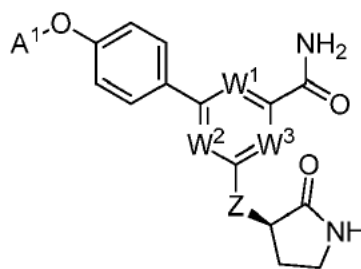
W^1 y W^2 son N y W^3 es CH;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

20 11. El compuesto según la reivindicación 4 que tiene la fórmula XIV o la fórmula XV:



XIV



XV

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables,

en donde preferentemente:

W^1 y W^2 son N y W^3 es CH;

- 5 A^1 es piridilo sustituido que tiene uno o dos sustituyentes o fenilo sustituido que tiene uno, dos o tres sustituyentes; y Z es -NH-,

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y

- 10 en donde, con mayor preferencia, A^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo sustituido que tiene uno o dos sustituyentes y piridilo sustituido que tiene un sustituyente, en donde cada sustituyente se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, ciano, hidroxilo, amino, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y alquilo.

12. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

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

6-((2-amino-2-oxoetil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-((1-amino-4-metil-1-oxopentan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

- 15 (S)-6-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-((1-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;

- 20 6-((1-carbamoilciclopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((1-carbamoilciclobutil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

6-((1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(3-ciano-4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

- 25 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

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

de (S)-metilo l-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxilato;

1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxilato de (S)-etilo;

1-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)ciclopropanocarboxilato de etilo;

- 30 2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-metilpropanoato de metilo;

6-((3-amino-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)(metil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

(R)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

- 6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
6-((4-amino-4-oxobutan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
6-(3-carbamoilpiperidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
4-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)morfolin-3-carboxamida;
5 4-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)morfolin-2-carboxamida;
6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
ácido (S)-2-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)propanoico;
ácido (S)-6-(2-carboxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico;
ácido (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-carboxílico;
10 ácido (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxílico;
2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo;
ácido (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxílico;
6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxilato de (S)-ter-butilo;
ácido (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico;
15 (S)-1-(6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)indolin-2-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-metoxi-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxilato de (S)-metilo;
ácido (S)-6-((1-carboxietil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxílico;
20 2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(3-(hidroximetil)morfolino)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida;
2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)pirimidin-4-carboxamida;
2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(((1-hidroxiciclohexil)metil)amino)pirimidin-4-carboxamida;
25 (S)-6-((2,3-dihidroxi-propil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
6-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-(2-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirimidin-4-carboxamida;
6-(3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((3-amino-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
30 ácido (S)-3-((6-carbamoil-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxi-propanoico;
6-(N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
6-(N-(2,3-dihidroxi-propil)metilsulfonamido)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((4-trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
35 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((3-trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-trifluorometil)piridin-3-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;

- (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((6-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-((5-cloropiridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
amida de ácido 6-((S)-1-carbamoil-etilamino)-2-[4-(4-ciano-fenoxi)-fenil]-pirimidin-4-carboxílico;
- 5 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(2-(4-fluorofenoxi)piridin-4-il)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-carboxamida;
6-(3-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
- 10 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-cianofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
6-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-
4-carboxamida;
6-((3R,4R)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
- 15 6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
6-(2-carbamoil-4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
- 20 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
6-(2-carbamoilpiperazin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-cianofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
- 25 (S)-2-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)fenil)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-((2-hidroxietil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;
- 30 (S)-2-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)-6-((1-morfolino-1-oxopropan-2-il)amino)pirimidin-4-carboxamida;
5-(4-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-6-carbamoilpirimidin-2-il)-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de (S)-metilo;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-fluorofenoxi)-3-(hidroximetil) fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida;
- 35 (S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-cianofenoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-carboxamida;
(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)azetidín-1-il)pirimidin-4-carboxamida;
6-(((S)-2-oxopirrolidin-3-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil) fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida; y

6-(((S)-1-amino-1-oxopropan-2-il)amino)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-carboxamida,
o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y

se selecciona preferentemente del grupo que consiste en:

(S)-6-((1-amino-1-oxopropan-2-il)oxi)-2-(4-(4-(trifluorometil) fenoxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida; y

5 (S)-6-((2-oxopirrolidin-3-il)amino)-2-(4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxamida,

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente
aceptables para usar en el tratamiento de ACV, daño neuronal resultante de trauma de cabeza, epilepsia,
convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña, eritromelalgia primaria, trastorno
de dolor extremo paroxismal, atrofia cerebelar, ataxia, retraso mental, un trastorno neurodegenerativo, depresión
15 maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca o que proporciona anestesia local en un
mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz de dicho compuesto a un mamífero que necesita
de dicho tratamiento y en donde, con preferencia, dicho uso es para tratar dolor y

en donde, con mayor preferencia aún,

i) dicho uso es para un tratamiento del dolor preventivo o paliativo; o

ii) dicho dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo
y dolor quirúrgico.

20 15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o una de sus sales o solvatos
farmacéuticamente aceptables, en la producción de un medicamento para tratar ACV, daño neuronal resultante de
trauma de la cabeza, epilepsia, convulsiones, pérdida neuronal después de isquemia global y focal, dolor, migraña,
eritromelalgia primaria, trastorno de dolor extremo paroxismal, atrofia cerebelar, ataxia, retraso mental, un trastorno
neurodegenerativo, depresión maníaca, tinnitus, miotonía, un trastorno del movimiento o arritmia cardíaca o suministro
25 de anestesia local en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz de dicho compuesto y

en donde preferentemente dicho uso es para tratar dolor y

en donde, con mayor preferencia aún,

i) dicho uso es para tratamiento del dolor preventivo o paliativo o

30 ii) dicho dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor agudo
y dolor quirúrgico.