SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-042582- -00000-0000
Fecha: 2014-02-28 10:21:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10 11

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** INHIBIDORES DE QUIRONENINA 3-MONOOXIGENASA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** CHDI FOUNDATION INC.

DOMICILIO NEW YORK, ESTADOS UNIDOS

74. **APODERADO** ALVARO CORREA.

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 28 FEBRERO 2014.

1
SM

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

vo de radicación

No. 14-042582- -00000-0000
Fecha: 2014-02-28 10:21:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~10~~ 11

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/052648	**Fecha**	28/08/2012
Publicación Internacional No.	WO/2013/033085	**Fecha**	07/03/2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

INHIBIDORES DE QUINURENINA-3-MONOOXIGENASA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

A61K 31/44 (2006.01), C07D 401/00 (2006.01)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1	CHDI FOUNDATION, INC.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	350 Seventh Avenue, Suite 601 New York, NY 10001	No. TELÉFONO	6341500
CIUDAD	New York	CORREO ELECTRÓNICO	Alvaro.correa@bakermckenzie.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	New York	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estados Unidos de América
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	COURTNEY	Stephen Martin	Gran Bretaña
2.	PRIME	Michael	Gran Bretaña
3.	MITCHELL	William	Gran Bretaña
4.	BROWN	Christopher John	Gran Bretaña
5.	DE AGUIAR PENA	Paula C.	Portugal

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	Gran Bretaña	Oxfordshire	Oxford	43 Fawkner Way Stanford in the Vale Oxfordshire SN7 8FF
2.	Gran Bretaña	Oxfordshire	Abingdon	7 Overmead Abingdon Oxfordshire OX14 5NB
3.	Gran Bretaña	Lincolnshire	Lincoln	Hunters Meet, Chapel Lane, Swallow Market Rasen Lincolnshire LN7 6DE
4.	Gran Bretaña	Oxfordshire	Abingdon	48 Howard Cornish Road, Marcham Oxfordshire Oxon OX136PW
5.	Gran Bretaña	Oxfordshire	Oxford	22 Fallowfield Crescent, Madley Park Witney Oxfordshire OX28 1AF

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
Correa	Alvaro	C.C . 79.143.366 T.P . 20.281

DIRECCIÓN	Av. 82 No. 10-62 Piso 5	No. TELÉFONO	6341500
CIUDAD	Bogotá	CORREO ELECTRÓNICO	Alvaro.correa@bakermckenzie.com
PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 **DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América	US	61/528,998	30/08/2011

11 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 **REDUCCIÓN DE TASAS**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

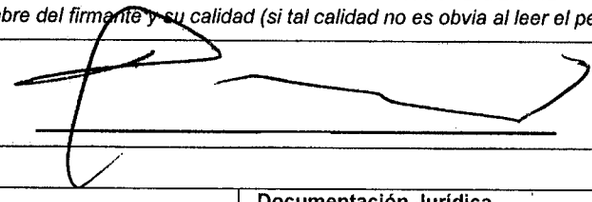
14 **AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA** ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 **COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO**	**N°** 14-0014281 **N°** 14-0020626	**Fecha** 07/02/2014 **Fecha** 24/02/2014

16 **FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL**

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



17 **ANEXOS**

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios:
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 39
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.

4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☐ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. 3. 4.			

5 DATOS DEL SOLICITANTE

PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. 3. 4.			

TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2. 3. 4.			

6 (72) INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6. JOHNSON	Peter	Gran Bretaña
7. DOMINGUEZ	Celia	Estados Unidos
8. TOLEDO-SHERMAN	Leticia M.	Estados Unidos
9. MUNOZ	Ignacio	España

7 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. 59, Overmead Abingdon Oxfordshire OX14 5ND	Oxford	Oxfordshire	Gran Bretaña
7. 8606 Allenwood Road Los Angeles, California 90046	Los Angeles	California	Estados Unidos
8. 3015 Goldsmith Street Santa Monica, California 90405	Santa Monica	California	Estados Unidos
9. 1029 N. Vista Street, Unit 101 West Hollywood, California 90046	Hollywood	California	Estados Unidos

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0014281

Bogotá D.C., Febrero 07 de 2014 - 08:04:24

RECIBIDO DE : BAKER NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596562083	06/02/2014	129.666.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
******

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-042582- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 10:21:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 11

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0020626

Bogotá D.C., Febrero 24 de 2014 - 08:24:55

RECIBIDO DE : BAKER NI 900.532.339 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	999999999	1958	09/01/2014		1.000.00
CONSIGNACION	999999999	2044	09/01/2014		5.000.00
CONSIGNACION	999999999	14239	07/02/2014		773.000.00
CONSIGNACION	999999999	14283	07/02/2014		515.000.00
CONSIGNACION	999999999	127596	10/12/2013		125.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
29	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	899.000.00
				$899.000.00

==========

SON: **OCHOCIENTOS NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-042582- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 10:21:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 10 11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) ***No.*** 32) ***Fecha*** (33) ***País***
61/528,998 30/08/2011 US

(51) Int Cl:

(71)Solicitante(s) CHDI FOUNDATION, INC.

(72) Inventor(es) COURTNEY, Stephen Martin;
PRIME, Michael;
MITCHELL, William;
BROWN, Christopher John;
DE AGUIAR PENA, Paula C.;
JOHNSON, Peter;
DOMINGUEZ, Celia;
TOLEDO-SHERMAN, Leticia M.;
MUNOZ, Ignacio

(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**

(85) Fecha limite inicio fase nacional: ***30/03/2014***
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: ***28/08/2012***
No. de solicitud **PCT/US2012/052648**

(87) Publicación internacional
Fecha: **07/03/2013**
N° publicación: ***WO/2013/033085***

(54) Titulo: **INHIBIDORES DE QUINURENINA-3-MONOOXIGENASA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS**

Resumen:
En la presente memoria se proporcionan determinadas entidades químicas. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Se describen métodos para el tratamiento de pacientes que padecen determinadas enfermedades y trastornos sensibles a la inhibición de la actividad de la KMO, que comprenden administrar a dichos pacientes una cantidad de al menos una entidad química eficaz para reducir los signos o síntomas de la enfermedad o trastorno, como se describe. Estas enfermedades incluyen trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Huntington. También se describen métodos para el tratamiento que incluyen administrar al menos una entidad química como un solo agente activo o administrar al menos una entidad química en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos. También se proporcionan métodos para explorar compuestos capaces de inhibir la actividad de la KMO.

8

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___ .

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s)
CHDI FOUNDATION, INC.

(72) Inventor(es)
COURTNEY, Stephen Martin; PRIME, Michael; MITCHELL, William; BROWN, Christopher John; DE AGUIAR PENA, Paula C.; JOHNSON, Peter; DOMINGUEZ, Celia; TOLEDO-SHERMAN, Leticia M.; MUNOZ, Ignacio

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	61/528,998	**30/08/2011**	**US**

(85) Fecha inicio fase nacional: ***30/03/2014***
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: ***28/08/2012***
No. de solicitud **PCT/US2012/052648**

(87) Publicación internacional
Fecha: **07/03/2013**
N° publicación: ***WO/2013/033085***

(54) Titulo:
INHIBIDORES DE QUINURENINA-3-MONOOXIGENASA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s)
CHDI FOUNDATION, INC.

(72) Inventor(es)
COURTNEY, Stephen Martin; PRIME, Michael; MITCHELL, William; BROWN, Christopher John; DE AGUIAR PENA, Paula C.; JOHNSON, Peter; DOMINGUEZ, Celia; TOLEDO-SHERMAN, Leticia M.; MUNOZ, Ignacio

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	61/528,998	**30/08/2011**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: ***30/03/2014***
Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: ***28/08/2012***
No. de solicitud **PCT/US2012/052648**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **07/03/2013**
No. Publicación : ***WO/2013/033085***

(54) Titulo:
INHIBIDORES DE QUINURENINA-3-MONOOXIGENASA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS

(57) Resumen:
En la presente memoria se proporcionan determinadas entidades químicas. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Se describen métodos para el tratamiento de pacientes que padecen determinadas enfermedades y trastornos sensibles a la inhibición de la actividad de la KMO, que comprenden administrar a dichos pacientes una cantidad de al menos una entidad química eficaz para reducir los signos o síntomas de la enfermedad o trastorno, como se describe. Estas enfermedades incluyen trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Huntington. También se describen métodos para el tratamiento que incluyen administrar al menos una entidad química como un solo agente activo o administrar al menos una entidad química en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos. También se proporcionan métodos para explorar compuestos capaces de inhibir la actividad de la KMO.

10

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA *RELACIÓN DE ANEXOS*	
Dependencia: 2020	Fecha: ____/ ____/ 28/ AAAA MM DD 2014 02	Recorrido: 01
Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	14-42582	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
Folio 10 ANEXA CD Contien un total de 3 Archivos
3 Archivos en formato PDF los cuales Fueron procesados

Yenny

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-042582- -00000-0000

Fecha: 2014-02-28 10:21:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1

11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ■ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ■ Indicación que se solicita una PCT
- ■ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ■ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ■ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 March 2013 (07.03.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/033085 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/44 (2006.01) *C07D 401/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/052648

(22) International Filing Date:
28 August 2012 (28.08.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/528,998 30 August 2011 (30.08.2011) US

(72) Inventors; and
(71) Applicants : **COURTNEY, Stephen Martin** [GB/GB]; 43 Fawkner Way, Stanford in the Vale Oxfordshire SN7 8FF (GB). **PRIME, Michael** [GB/GB]; 7 Overmead, Abingdon Oxfordshire OX14 5NB (GB). **MITCHELL, William** [GB/GB]; Hunters Meet, Chapel Lane, Swallow, Market Rasen Lincolnshire LN7 6DE (GB). **BROWN, Christopher John** [GB/GB]; 48 Howard Cornish Road, Marcham, Abingdon Oxon OX136PW (GB). **DE AGUIAR PENA, Paula C.** [PT/GB]; 22 Fallowfield Crescent, Madley Park, Witney Oxfordshire OX28 1AF (GB). **JOHNSON, Peter** [GB/GB]; 59, Overmead, Abingdon Oxfordshire OX14 5ND (GB). **DOMINGUEZ, Celia** [US/US]; 8606 Allenwood Road, Los Angeles, California 90046 (US). **TOLEDO-SHERMAN, Leticia M.** [US/US]; 3015 Goldsmith Street, Santa Monica, California 90405 (US). **MUNOZ, Ignacio** [ES/US]; 1029 N. Vista Street, Unit 101, West Hollywood, California 90046 (US).

(74) Agents: **STEVENS, Lauren L.** et al.; Foley & Lardner LLP, 975 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

WO 2013/033085 A1

(54) **Title**: KYNURENINE-3-MONOOXYGENASE INHIBITORS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND METHODS OF USE THEREOF

(57) **Abstract**: Certain chemical entities are provided herein. Also provided are pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity and one or more pharmaceutically acceptable vehicle. Methods of treating patients suffering from certain diseases and disorders responsive to the inhibition of KMO activity are described, which comprise administering to such patients an amount of at least one chemical entity effective to reduce signs or symptoms of the disease or disorder are disclosed. These diseases include neurodegenerative disorders such as Huntington's disease. Also described are methods of treatment include administering at least one chemical entity as a single active agent or administering at least one chemical entity in combination with one or more other therapeutic agents. Also provided are methods for screening compounds capable of inhibiting KMO activity.

Kynurenine-3-Monooxygenase Inhibitors, Pharmaceutical Compositions, and Methods of Use Thereof

[0001] This applications claims the benefit of priority of U.S. Application No. 61/528,998, filed August 30, 2011, which is incorporated herein in its entirety for all purposes.

[0002] Provided herein are certain kynurenine-3-monooxygenase inhibitors, pharmaceutical compositions thereof, and methods of their use.

[0003] Kynurenine-3-monooxygenase (KMO) is an enzyme in the tryptophan degradation pathway that catalyzes the conversion of kynurenine (KYN) into 3-hydroxykynurenine (3-HK), which is further degraded to the excitotoxic NMDA receptor agonist QUIN (3-hydroxyanthranilate oxygenase). 3-OH-KYN and QUIN act synergistically, i.e. 3-OH-KYN significantly potentiates the excitotoxic actions of QUIN. Studies from several laboratories have provided evidence that the shift of KYN pathway metabolism away from the 3-OH-KYN/QUIN branch to increase the formation of the neuroprotectant KYNA in the brain leads to neuroprotection. In addition to having effects in the brain, the inhibition of KMO is further contemplated to impact peripheral tissues. Thus, the inhibition of KMO may be useful in the treatment of peripheral diseases as well as diseases of the brain. Furthermore, the relationship between KMO inhibition and elevations in AA (Anthranilic acid) could also have significant biological effects.

[0004] It has also been reported that KMO expression increases in inflammatory conditions or after immune stimulation. 3-OH-KYN, the product of its activity, accumulates in the brain of vitamin B-6 deficient neonatal rats and it causes cytotoxicity when added to neuronal cells in primary cultures or when locally injected into the brain. Recently, it was reported that relatively low concentrations (nanomolar) of 3-OH-KYN may cause apoptotic cell death of neurons in primary neuronal cultures. Structure-activity studies have in fact shown that 3-OH-KYN, and other o-amino phenols, may be subject to oxidative reactions initiated by their conversion to quinoneimines, a process associated with concomitant production of oxygen-derived free radicals. The involvement of these reactive species in the pathogenesis of ischemic neuronal death has been widely studied in the last several years and it has been shown that oxygen derived free radicals and glutamate mediated neurotransmission co-operate in the development of ischemic neuronal death.

[0005] It was also recently demonstrated that KMO activity is particularly elevated in the iris-ciliary body and that neo-formed 3-OH-KYN is secreted into the fluid of the lens. An excessive accumulation of 3-OH-KYN in the lens may cause cataracts.

[0006] QUIN is an agonist of a subgroup of NMDA receptors and when directly injected into brain areas it destroys most neuronal cell bodies sparing fibers en passant and neuronal terminals. QUIN is a relatively poor agonist of the NMDA receptor complex containing either NR2C or NR2D subunits, while it interacts with relatively high affinity with the NMDA receptor complex containing NR2A and NR2B subunits. The neurotoxicity profile found after intrastriatal injection of QUIN resembles that found in the basal nuclei of Huntington's disease patients: while most of the intrinsic striatal neurons are destroyed, NADH-diaphorase-staining neurons (which are now considered able to express nitric oxide synthetase) and neurons containing neuropeptide Y seem to be spared together with axon terminals and fiber en passant.

[0007] In vivo- infusion of KYNA has shown to modulate synaptic release of critical neurotransmitters implicated in cognitive processes and affective mental faculties, such as Acetylcholine, dopamine, and glutamate; therefore elevation of KYNA in brain can have effects in cognitive disorders and disorders arising from, or influenced by, changes in the levels of the neurotransmitters glutamate, dopamine, or Ach (such as Alzheimers, MCI, PD, schizophrenia, HD, OCD, Tourette's).

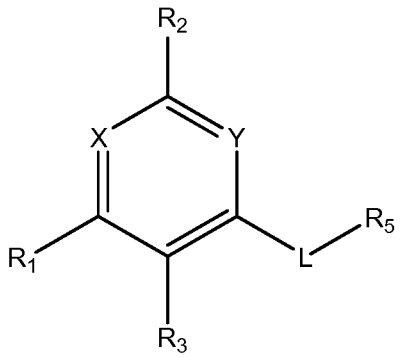
[0008] In vitro, the neurotoxic effects of the compound have been studied in different model systems with variable results: chronic exposure of organotypic cortico-striatal cultures to submicromolar concentration of QUIN causes histological signs of pathology, similar results have been obtained after chronic exposure of cultured neuronal cells.

[0009] In models of inflammatory neurological disorders such as experimental allergic encephalitis, bacterial and viral infections, forebrain global ischemia or spinal trauma, brain QUIN levels are extremely elevated. This increased brain QUIN concentration could be due to either an elevated circulating concentration of the excitotoxin or to an increased de novo synthesis in activated microglia or in infiltrating macrophages. In retrovirus-infected macaques, it has been proposed that most of the increased content of brain QUIN (approximately 98%) is due to local production. In fact, a robust increase in the activities of IDO, KMO and kynureninase has been found in areas of brain inflammation.

[0010] Previous studies have shown that agents able to increase brain KYNA content cause sedation, mild analgesia, increase in the convulsive threshold and neuroprotection against excitotoxic or ischemic damage. In addition to the above reported evidences, it has been recently demonstrated that a number of compounds able to increase brain KYNA formation may cause a robust decrease in glutamate (GLU) mediated neurotransmission by reducing GLU concentrations in brain extracellular spaces.

[0011] There remains a need for compounds that are effective inhibitors of KMO and may be used in treating neurodegenerative disorders.

[0012] Provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula I



Formula I

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof wherein:

X and Y are independently chosen from –N– and –CH–, provided that at least one of X and Y is –N–;

R_1 is aryl or monocyclic heteroaryl, each of which is substituted with

a first group of the formula –Z-R_6 wherein

Z is chosen from –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –$CR_{11}R_{12}$–, –$OCR_{11}R_{12}$–, –NR_{13}–, –$NR_{13}CR_{11}R_{12}$–, –$CR_{11}R_{12}NR_{13}$–, and

–C(O)– where R_{11}, R_{12}, and R_{13} are independently chosen from hydrogen, lower alkyl, hydroxyl, and lower alkoxy,

R_6 is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heterocycloalkyl, provided that if Z is –O–, then

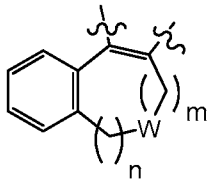
R_6 is not optionally substituted benzyl or optionally substituted pyridylmethyl, or

R_6 and R_{13}, taken together with the nitrogen to which they are bound form an optionally substituted 5- to 7-membered heterocycloalkyl ring, and

a second group chosen from halo and lower alkyl optionally substituted with halo, or

R_1 is chosen from 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, chroman-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, benzoimidazol-5-yl, 1,3-benzoxazol-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, benzothiophen-5-yl, benzothiazol-5-yl, benzofuran-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indazol-5-yl, isoindolin-5-yl, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridine-5-yl, quinolin-6-yl, quinazolin-6-yl, quinazolin-7-yl, and quinoxalin-6-yl, each of which is optionally substituted, or

R_1 and R_3, taken together with intervening atoms form a bicyclic ring of the formula



which is optionally substituted where m is 0 or 1 and n is 0 or 1, provided that at least one of m and n is 1 and W is –O-, or –N(R_8)- where R_8 is hydrogen or lower alkyl;

R_2 is chosen from hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R_3 is chosen from hydrogen, halo, optionally substituted lower alkyl, hydroxyl, optionally substituted lower alkoxy, and optionally substituted amino;

L is chosen from -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R_4)-, -C(O)N(OR_7)-, -N(R_4)S$(O)_2$-, -S$(O)_2$N(R_4)-, and-C(O)N(R_4)-S$(O)_2$-;

R_4 is chosen from hydrogen and lower alkyl;

R_5 is chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl, and optionally substituted heterocycloalkyl; provided that when L is -N(R_4)S$(O)_2$-, then R_5 is not hydrogen, or

R_4 and R_5 taken together with the nitrogen to which they are bound form an optionally substituted 4- to 7-membered heterocycloalkyl ring, which is optionally fused to an optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl ring; or

R_3 and R_5, taken together with the intervening atoms, form an optionally substituted 5- to 7-membered ring; and

R_7 is chosen from hydrogen and lower alkyl;

provided that the compound of Formula I is not chosen from

6-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester;

6-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid;

6-(3-chloro-4-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester; and

6-(3-chloro-4-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid.

[0013] Also provided is a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity described herein and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

[0014] Also provided is a method of treating a condition or disorder mediated by Kynurenine 3-mono-oxygenase activity in a subject in need of such a treatment which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of at least one chemical entity described herein.

[0015] Also provided is a method of treating a condition or disorder mediated by Kynurenine 3-mono-oxygenase activity in a subject in need of such a treatment which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of at least one chemical entity described herein.

[0016] Also provided is a packaged pharmaceutical composition comprising at least one pharmaceutical composition described herein and instructions for using the composition to treat a subject suffering from a condition or disorder mediated by Kynurenine 3-mono-oxygenase activity.

[0017] As used in the present specification, the following words, phrases and symbols are generally intended to have the meanings as set forth below, except to the extent that the context in which they are used indicates otherwise. The following abbreviations and terms have the indicated meanings throughout:

[0018] A dash ("-") that is not between two letters or symbols is used to indicate a point of attachment for a substituent. For example, $-CONH_2$ is attached through the carbon atom.

[0019] By "optional" or "optionally" is meant that the subsequently described event or circumstance may or may not occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted alkyl" encompasses both "alkyl" and "substituted alkyl" as defined below. It will be understood by those skilled in the art, with respect to any group containing one or more substituents, that such groups are not intended to introduce any substitution or substitution patterns that are sterically impractical, synthetically non-feasible and/or inherently unstable.

[0020] "Alkyl" encompasses straight chain and branched chain having the indicated number of carbon atoms, usually from 1 to 20 carbon atoms, for example 1 to 8 carbon atoms, such as 1 to 6 carbon atoms. For example C_1-C_6 alkyl encompasses both straight and branched chain alkyl of from 1 to 6 carbon atoms. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 3-methylpentyl, and the like. Alkylene is another subset of alkyl, referring to the same residues as alkyl, but having two points of attachment. Alkylene groups will usually have from 2 to 20 carbon atoms, for example 2 to 8 carbon atoms, such as from 2 to 6 carbon atoms. For example, C_0 alkylene indicates a covalent bond and C_1 alkylene is a methylene group. When an alkyl residue having a specific number of carbons is named, all geometric isomers having that number of carbons are intended to be encompassed; thus, for example, "butyl" is meant to include n-butyl, sec-butyl, isobutyl and t-butyl; "propyl" includes n-propyl and isopropyl. "Lower alkyl" refers to alkyl groups having 1 to 4 carbons.

[0021] "Cycloalkyl" indicates a saturated hydrocarbon ring group, having the specified number of carbon atoms, usually from 3 to 7 ring carbon atoms. Examples of cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl as well as bridged and caged saturated ring groups such as norbornane.

[0022] By "alkoxy" is meant an alkyl group of the indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, 2-pentyloxy, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, 3-methylpentoxy, and the like. An

alkoxy group is further meant to encompass a cycloalkyl group, as defined above, that is likewise attached through an oxygen bridge. Alkoxy groups will usually have from 1 to 6 carbon atoms attached through the oxygen bridge. "Lower alkoxy" refers to alkoxy groups having 1 to 4 carbons.

[0023] "Aryl" encompasses:

5- and 6-membered carbocyclic aromatic rings, for example, benzene;

bicyclic ring systems wherein at least one ring is carbocyclic and aromatic, for example, naphthalene, indane, and tetralin; and

tricyclic ring systems wherein at least one ring is carbocyclic and aromatic, for example, fluorene.

For example, aryl includes 5- and 6-membered carbocyclic aromatic rings fused to a 5- to 7-membered heterocycloalkyl ring containing 1 or more heteroatoms chosen from N, O, and S, provided that the point of attachment is at the carbocyclic aromatic ring. Bivalent radicals formed from substituted benzene derivatives and having the free valences at ring atoms are named as substituted phenylene radicals. Bivalent radicals derived from univalent polycyclic hydrocarbon radicals whose names end in "-yl" by removal of one hydrogen atom from the carbon atom with the free valence are named by adding "-idene" to the name of the corresponding univalent radical, e.g., a naphthyl group with two points of attachment is termed naphthylidene. Aryl, however, does not encompass or overlap in any way with heteroaryl, separately defined below. Hence, if one or more carbocyclic aromatic rings is fused with a heterocycloalkyl aromatic ring, the resulting ring system is heteroaryl, not aryl, as defined herein.

[0024] The term "halo" includes fluoro, chloro, bromo, and iodo, and the term "halogen" includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

[0025] "Heteroaryl" encompasses:

5- to 7-membered aromatic, monocyclic rings containing one or more, for example, from 1 to 4, or In some embodiments, from 1 to 3, heteroatoms chosen from N, O, and S, with the remaining ring atoms being carbon; and

bicyclic heterocycloalkyl rings containing one or more, for example, from 1 to 4, or In some embodiments, from 1 to 3, heteroatoms chosen from N, O, and S, with the remaining ring atoms being carbon and wherein at least one heteroatom is present in an aromatic ring.

For example, heteroaryl includes a 5- to 7-membered heterocycloalkyl, aromatic ring fused to a 5- to 7-membered cycloalkyl ring. For example, heteroaryl also includes a 5- or 6-membered heterocycloalkyl, aromatic ring fused to a 5- to 7-membered aryl ring. For such fused, bicyclic heteroaryl ring systems wherein only one of the rings contains one or more heteroatoms, the point of attachment may be at the heteroaromatic ring or the cycloalkyl ring. When the total number of S and O atoms in the heteroaryl group exceeds 1, those heteroatoms are not adjacent to one another. In some embodiments, the total number of S and O atoms in the heteroaryl group is not more than 2. In some embodiments, the total number of S and O atoms in the aromatic heterocycle is not more than 1. Examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, (as numbered from the linkage position assigned priority 1), 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2,3-pyrazinyl, 3,4-pyrazinyl, 2,4-pyrimidinyl, 3,5-pyrimidinyl, 2,3-pyrazolinyl, 2,4-imidazolinyl, isoxazolyl, isoxazolinyl, oxazolyl, oxazolinyl, oxadiazolyl, thiazolinyl, thiadiazolinyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiophenyl, furanyl, benzofuranyl, benzoimidazolinyl, benzooxazolyl, indolinyl, pyridizinyl, triazolyl, quinolinyl, pyrazolyl, and 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline. Bivalent radicals derived from univalent heteroaryl radicals whose names end in "-yl" by removal of one hydrogen atom from the atom with the free valence are named by adding "-idene" to the name of the corresponding univalent radical, e.g., a pyridyl group with two points of attachment is a pyridylidene. Heteroaryl does not encompass or overlap with aryl as defined above.

[0026] Substituted heteroaryl also includes ring systems substituted with one or more oxide ($-O^-$) substituents, such as pyridinyl N-oxides.

[0027] By "heterocycloalkyl" is meant a single aliphatic ring, usually with 3 to 7 ring atoms, containing at least 2 carbon atoms in addition to 1-3 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, as well as combinations comprising at least one of the foregoing heteroatoms. "Heterocycloalkyl" also refers to 5- and 6-membered carbocyclic aromatic rings fused to a 5- to 7-membered heterocycloalkyl ring containing 1 or more heteroatoms chosen from N, O, and S, provided that the point of attachment is at the heterocycloalkyl ring. Suitable heterocycloalkyl groups include, for example (as numbered from the linkage position assigned priority 1), 2-pyrrolinyl, 2,4-imidazolidinyl, 2,3-pyrazolidinyl, 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperdyl, and 2,5-piperzinyl. Morpholinyl groups are also contemplated, including 2-morpholinyl and 3-morpholinyl (numbered wherein the oxygen is assigned priority 1). Substituted

heterocycloalkyl also includes ring systems substituted with one or more oxo moieties, such as piperidinyl N-oxide, morpholinyl-N-oxide, 1-oxo-1-thiomorpholinyl and 1,1-dioxo-1-thiomorpholinyl.

[0028] The term "substituted", as used herein, means that any one or more hydrogens on the designated atom or group is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valence is not exceeded. When a substituent is oxo (i.e., =O) then 2 hydrogens on the atom are replaced. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds or useful synthetic intermediates. A stable compound or stable structure is meant to imply a compound that is sufficiently robust to survive isolation from a reaction mixture, and subsequent formulation as an agent having at least practical utility. Unless otherwise specified, substituents are named into the core structure. For example, it is to be understood that when (cycloalkyl)alkyl is listed as a possible substituent, the point of attachment of this substituent to the core structure is in the alkyl portion.

[0029] The terms "substituted" alkyl (including without limitation lower alkyl), cycloalkyl, aryl (including without limitation phenyl), heterocycloalkyl (including without limitation morpholin-4-yl, 3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl, indolin-1-yl, 3-oxopiperazin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, azetidin-1-yl, and isoindolin-2-yl), and heteroaryl (including without limitation pyridinyl), unless otherwise expressly defined, refer respectively to alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1\text{-}C_2$ alkyl$)O-$ (e.g., methylenedioxy-), $-SR^b$, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, $-NR^bR^c$, halo, cyano, oxo (as a substituent for heterocycloalkyl), nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, and $-NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted $C_1\text{-}C_6$ alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocycloalkyl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted $C_1\text{-}C_6$ alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocycloalkyl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, -OC_1-C_4 alkyl, -OC_1-C_4 alkylphenyl, -C_1-C_4 alkyl-OH, -C_1-C_4 alkyl-O-C_1-C_4 alkyl, -OC_1-C_4 haloalkyl, halo, -OH, $-NH_2$, -C_1-C_4 alkyl-NH_2, -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), -NH(C_1-C_4 alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for heteroaryl), $-CO_2H$, -C(O)OC_1-C_4 alkyl, -CON(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -CONH(C_1-C_4 alkyl), $-CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alkyl), -NHC(O)(phenyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(phenyl), -C(O)C_1-C_4 alkyl, -C(O)C_1-C_4 phenyl, -C(O)C_1-C_4 haloalkyl, -OC(O)C_1-C_4 alkyl, $-SO_2$(C_1-C_4 alkyl), -SO_2(phenyl), $-SO_2$(C_1-C_4 haloalkyl), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(C_1-C_4 alkyl), $-SO_2NH$(phenyl), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alkyl), -$NHSO_2$(phenyl), and -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalkyl).

[0030] The term "substituted alkoxy" refers to alkoxy wherein the alkyl constituent is substituted (i.e., -O-(substituted alkyl)) wherein "substituted alkyl" is as described herein. "Substituted alkoxy" also includes glycosides (i.e., glycosyl groups) and derivatives of ascorbic acid.

[0031] The term "substituted amino" refers to the group $-NHR^d$ or $-NR^dR^d$ where each R^d is independently chosen from: hydroxy, optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted acyl, aminocarbonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted alkoxycarbonyl, sulfinyl and sulfonyl, each as described herein, and provided that only one R^d may be hydroxyl. The term "substituted amino" also refers to N-oxides of the groups $-NHR^d$, and NR^dR^d each as described above. N-oxides can be prepared by treatment of the corresponding amino group with, for example, hydrogen peroxide or m-chloroperoxybenzoic acid. The person skilled in the art is familiar with reaction conditions for carrying out the N-oxidation.

[0032] "Aminocarbonyl" encompasses a group of the formula –(C=O)(optionally substituted amino) wherein substituted amino is as described herein.

[0033] "Acyl" refers to the groups (alkyl)-C(O)-; (cycloalkyl)-C(O)-; (aryl)-C(O)-; (heteroaryl)-C(O)-; and (heterocycloalkyl)-C(O)-, wherein the group is attached to the parent structure through the carbonyl functionality and wherein alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl are as described herein. Acyl groups have the indicated number of carbon atoms, with the carbon of the keto group being included in the numbered carbon atoms. For example a C_2 acyl group is an acetyl group having the formula $CH_3(C=O)$-.

[0034] By "alkoxycarbonyl" is meant an ester group of the formula (alkoxy)(C=O)- attached through the carbonyl carbon wherein the alkoxy group has the indicated number of carbon atoms. Thus a C_1-C_6alkoxycarbonyl group is an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms attached through its oxygen to a carbonyl linker.

[0035] By "amino" is meant the group $-NH_2$.

[0036] The term "sulfinyl" includes the groups: -S(O)-(optionally substituted (C_1-C_6)alkyl), -S(O)-optionally substituted aryl), -S(O)-optionally substituted heteroaryl), -S(O)-(optionally substituted heterocycloalkyl); and -S(O)-(optionally substituted amino).

[0037] The term "sulfonyl" includes the groups $-S(O_2)$-(optionally substituted (C_1-C_6)alkyl), $-S(O_2)$-optionally substituted aryl), $-S(O_2)$-optionally substituted heteroaryl), $-S(O_2)$-(optionally substituted heterocycloalkyl), $-S(O_2)$-(optionally substituted alkoxy), $-S(O_2)$-optionally substituted aryloxy), $-S(O_2)$-optionally substituted heteroaryloxy), $-S(O_2)$-(optionally substituted heterocyclyloxy); and $-S(O_2)$-(optionally substituted amino).

[0038] The term "substituted acyl" refers to the groups (substituted alkyl)-C(O)-; (substituted cycloalkyl)-C(O)-; (substituted aryl)-C(O)-; (substituted heteroaryl)-C(O)-; and (substituted heterocycloalkyl)-C(O)-, wherein the group is attached to the parent structure through the carbonyl functionality and wherein substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl are as described herein.

[0039] The term "substituted alkoxycarbonyl" refers to the group (substituted alkyl)-O-C(O)- wherein the group is attached to the parent structure through the carbonyl functionality and wherein substituted alkyl is as described herein.

[0040] "Glycosides" refer to any of a number of sugar derivatives that contain a non-sugar group bonded to an oxygen or nitrogen atom of a sugar and that on hydrolysis yield that sugar. An example of a glycosyl group is glucosyl.

[0041] "Derivatives of ascorbic acid" or "ascorbic acid derivatives" refer to any of a number of derviatives that contain a non-sugar group bonded to an oxygen or nitrogen atom of ascorbic acid and that on hydrolysis yield ascorbic acid (i.e., (R)-5-((S)-1,2-dihydroxyethyl)-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-one).

[0042] Compounds described herein include, but are not limited to, their optical isomers, racemates, and other mixtures thereof. In those situations, the single enantiomers or diastereomers, i.e., optically active forms, can be obtained by asymmetric synthesis or by resolution of the racemates. Resolution of the racemates can be accomplished, for example, by conventional methods such as crystallization in the presence of a resolving agent, or chromatography, using, for example a chiral high-pressure liquid chromatography (HPLC) column. In addition, such compounds include Z- and E- forms (or *cis*- and *trans*- forms) of compounds with carbon-carbon double bonds. Where compounds described herein exist in various tautomeric forms, the term "compound" is intended to include all tautomeric forms of the compound. Such compounds also include crystal forms including polymorphs and clathrates. Similarly, the term "salt" is intended to include all tautomeric forms and crystal forms of the compound.

[0043] Chemical entities include, but are not limited to compounds described herein and all pharmaceutically acceptable forms thereof. Pharmaceutically acceptable forms of the compounds recited herein include pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, and mixtures thereof. In some embodiments, the compounds described herein are in the form of pharmaceutically acceptable salts and prodrugs. Hence, the terms "chemical entity" and "chemical entities" also encompass pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, and mixtures thereof.

[0044] "Pharmaceutically acceptable salts" include, but are not limited to salts with inorganic acids, such as hydrochlorate, phosphate, diphosphate, hydrobromate, sulfate, sulfinate, nitrate, and like salts; as well as salts with an organic acid, such as malate, maleate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, acetate, lactate, methanesulfonate, p-toluenesulfonate, 2-hydroxyethylsulfonate, benzoate, salicylate, stearate, and alkanoate such as acetate, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH where n is 0-4, and like salts. Similarly, pharmaceutically acceptable cations include, but are not limited to sodium, potassium, calcium, aluminum, lithium, and ammonium.

[0045] In addition, if the compounds described herein are obtained as an acid

addition salt, the free base can be obtained by basifying a solution of the acid salt. Conversely, if the product is a free base, an addition salt, particularly a pharmaceutically acceptable addition salt, may be produced by dissolving the free base in a suitable organic solvent and treating the solution with an acid, in accordance with conventional procedures for preparing acid addition salts from base compounds. Those skilled in the art will recognize various synthetic methodologies that may be used to prepare non-toxic pharmaceutically acceptable addition salts.

[0046] As noted above, prodrugs also fall within the scope of chemical entities described herein. In some embodiments, the "prodrugs" described herein include any compound that becomes a compound of Formula I when administered to a patient, e.g., upon metabolic processing of the prodrug. Examples of prodrugs include derivatives of functional groups, such as a carboxylic acid group, in the compounds of Formula I. Exemplary prodrugs of a carboxylic acid group include, but are not limited to, carboxylic acid esters such as alkyl esters, hydroxyalkyl esters, arylalkyl esters, and aryloxyalkyl esters. Other exemplary prodrugs include lower alkyl esters such as ethyl ester, acyloxyalkyl esters such as pivaloyloxymethyl (POM), glycosides, and ascorbic acid derivatives.

[0047] Other exemplary prodrugs include amides of carboxylic acids. Exemplary amide prodrugs include metabolically labile amides that are formed, for example, with an amine and a carboxylic acid. Exemplary amines include NH_2, primary, and secondary amines such as NHR^x, and NR^xR^y, wherein R^x is hydrogen, $(C_1\text{-}C_{18})$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-, $(C_6\text{-}C_{14})$-aryl which is unsubstituted or substituted by a residue $(C_1\text{-}C_2)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_2)$-alkoxy, fluoro, or chloro; heteroaryl-, $(C_6\text{-}C_{14})$-aryl-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl- where aryl is unsubstituted or substituted by a residue $(C_1\text{-}C_2)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_2)$-alkoxy, fluoro, or chloro; or heteroaryl-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl- and in which R^y has the meanings indicated for R^x with the exception of hydrogen or wherein R^x and R^y, together with the nitrogen to which they are bound, form an optionally substituted 4- to 7-membered heterocycloalkyl ring which optionally includes one or two additional heteroatoms chosen from nitrogen, oxygen, and sulfur. A discussion of prodrugs is provided in T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, and in Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0048] A "solvate" is formed by the interaction of a solvent and a compound. The term "compound" is intended to include solvates of compounds. Similarly, "salts" includes solvates of salts. Suitable solvates are pharmaceutically acceptable solvates, such as hydrates, including monohydrates and hemi-hydrates.

[0049] A "chelate" is formed by the coordination of a compound to a metal ion at two (or more) points. The term "compound" is intended to include chelates of compounds. Similarly, "salts" includes chelates of salts.

[0050] A "non-covalent complex" is formed by the interaction of a compound and another molecule wherein a covalent bond is not formed between the compound and the molecule. For example, complexation can occur through van der Waals interactions, hydrogen bonding, and electrostatic interactions (also called ionic bonding). Such non-covalent complexes are included in the term "compound'.

[0051] The term "hydrogen bond" refers to a form of association between an electronegative atom (also known as a hydrogen bond acceptor) and a hydrogen atom attached to a second, relatively electronegative atom (also known as a hydrogen bond donor). Suitable hydrogen bond donor and acceptors are well understood in medicinal chemistry (G. C. Pimentel and A. L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor and O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research, 17, pp. 320-326 (1984)).

[0052] "Hydrogen bond acceptor" refers to a group comprising an oxygen or nitrogen, such as an oxygen or nitrogen that is sp^2 –hybridized, an ether oxygen, or the oxygen of a sulfoxide or N-oxide.

[0053] The term "hydrogen bond donor" refers to an oxygen, nitrogen, or heteroaromatic carbon that bears a hydrogen.group containing a ring nitrogen or a heteroaryl group containing a ring nitrogen.

[0054] As used herein the terms "group", "radical" or "fragment" are synonymous and are intended to indicate functional groups or fragments of molecules attachable to a bond or other fragments of molecules.

[0055] The term "active agent" is used to indicate a chemical entity which has biological activity. In some embodiments, an "active agent" is a compound having pharmaceutical utility. For example an active agent may be an anti-neurodegenerative therapeutic.

[0056] The term "therapeutically effective amount" of a chemical entity described

herein means an amount effective, when administered to a human or non-human subject, to provide a therapeutic benefit such as amelioration of symptoms, slowing of disease progression, or prevention of disease e.g., a therapeutically effective amount may be an amount sufficient to decrease the symptoms of a disease responsive to inhibition of KMO activity and modulation of kynurenine pathway metabolites (such as kynurenine, kynurenic acid, anthranilic acid, 3-OH-kynurenine, 3-OH anthranilic acid, or quinolinic acid). In some embodiments, a therapeutically effective amount is an amount sufficient to treat the symptoms of neurodegenerative pathway or disease. In some embodiments a therapeutically effective amount is an amount sufficient to reduce the signs or side effects of a neurodegenerative disease. In some embodiments, a therapeutically effective amount of a chemical entity is an amount sufficient to prevent a significant increase or significantly reduce the level of neuronal cell death. In some embodiments, a therapeutically effective amount of a chemical entity is an amount sufficient to prevent a significant increase or significantly reduce the level of QUIN associated with neuronal cell death. In some embodiments, a therapeutically effective amount of a chemical entity is an amount sufficient to effect an increase in the level of KYNA associated with neuronal cell health. In some embodiments, a therapeutically effective amount of a chemical entity is an amount sufficient to increase the anticonvulsant and neuroprotective properties associated with lowered levels of QUIN and increased levels of KYNA. In some embodiments, a therapeutically effective amount is an amount sufficient to modulate an inflammatory process in the body, including but not limited to inflammation in the brain, spinal cord, and peripheral nervous sytem, or meninges. In some embodiments, a therapeutically effective amount is an amount sufficient to modulate the production of cytokines responsible for mounting an effective immune response (such as IL-1 beta or TNF-alpha) or an amount sufficient to affect monocyte/macrophage pro-inflammatory activity in the periphery or in the brain in conditions where the blood-brain barrier is compromised, such as in multiple sclerosis).

[0057] In methods described herein for treating a neurodegenerative disorder, a therapeutically effective amount may also be an amount sufficient, when administered to a patient, to detectably slow the progression of the neurodegenative disease, or prevent the patient to whom the chemical entity is given from presenting symptoms of the neurodegenative disease. In some methods described herein for treating a neurodegenative disease, a therapeutically effective amount may also be an amount

sufficient to produce a detectable decrease in the level of neuronal cell death. For example, in some embodiments a therapeutically effective amount is an amount of a chemical entity described herein sufficient to significantly decrease the level of neuronal death by effecting a detectable decrease in the amount of QUIN, and an increase in the amount of kynurenine, KYNA, or anthranilic acid.

[0058] In addition, an amount is considered to be a therapeutically effective amout if it is characterized as such by at least one of the above criteria or experimental conditions, regardless of any inconsistent or contradictory results under a different set of criteria or experimental conditions.

[0059] The term "inhibition" indicates a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process. "Inhibition of KMO activity" refers to a decrease in KMO activity as a direct or indirect response to the presence of at least one chemical entity described herein, relative to the activity of KMO in the absence of at least one chemical entity. The decrease in activity may be due to the direct interaction of the compound with KMO, or due to the interaction of the chemical entity(ies) described herein with one or more other factors that in turn affect KMO activity. For example, the presence of the chemical entity(ies) may decrease KMO activity by directly binding to the KMO, by causing (directly or indirectly) another factor to decrease KMO activity, or by (directly or indirectly) decreasing the amount of KMO present in the cell or organism.

[0060] "Inhibition of KMO activity" refers to a decrease in KMO activity as a direct or indirect response to the presence of at least one chemical entity described herein, relative to the activity of KMO in the absence of the at least one chemical entity. The decrease in activity may be due to the direct interaction of the compound with KMO or with one or more other factors that in turn affect KMO activity.

[0061] Inhibition of KMO activity also refers to an observable inhibition of 3-HK and QUIN production in a standard assay such as the assay described below. The inhibition of KMO activity also refers to an observable increase in the production of KYNA. In some embodiments, the chemical entity described herein has an IC_{50} value less than or equal to 1 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to less than 100 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to 10 nanomolar.

[0062] "KMO activity" also includes activation, redistribution, reorganization, or capping of one or more various KMO membrane-associated proteins (such as those

receptors found in the mitochondria), or binding sites can undergo redistribution and capping that can initiate signal transduction. KMO activity also can modulate the availability of kynurenine, which can effect the the synthesis or production of QUIN, KYNA, anthranilic acid, and/or 3-HK.

[0063] A "disease responsive to inhibition of KMO activity" is a disease in which inhibiting KMO provides a therapeutic benefit such as an amelioration of symptoms, decrease in disease progression, prevention or delay of disease onset, prevention or amelioration of an inflammatory response, or inhibition of aberrant activity and/or death of certain cell-types (such as neuronal cells).

[0064] "Treatment" or "treating" means any treatment of a disease in a patient, including:

a) preventing the disease, that is, causing the clinical symptoms of the disease not to develop;

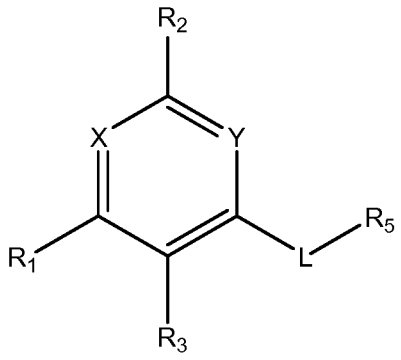
b) inhibiting the progression of the disease;

c) slowing or arresting the development of clinical symptoms; and/or

d) relieving the disease, that is, causing the regression of clinical symptoms.

[0065] "Subject" or "patient' refers to an animal, such as a mammal, that has been or will be the object of treatment, observation or experiment. The methods described herein may be useful in both human therapy and veterinary applications. In some embodiments, the subject is a mammal; and in some embodiments the subject is human.

[0066] Provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula I



Formula I

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof wherein:

X and Y are independently chosen from –N– and –CH–, provided that at least one of X and Y is –N–;

R_1 is aryl or monocyclic heteroaryl, each of which is substituted with

a first group of the formula –Z-R_6 wherein

Z is chosen from –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –$CR_{11}R_{12}$–, –$OCR_{11}R_{12}$–, –NR_{13}–, –$NR_{13}CR_{11}R_{12}$–, –$CR_{11}R_{12}NR_{13}$–, and

–C(O)– where R_{11}, R_{12}, and R_{13} are independently chosen from hydrogen, lower alkyl, hydroxyl, and lower alkoxy,

R_6 is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heterocycloalkyl, provided that if Z is –O–, then R_6 is not optionally substituted benzyl or optionally substituted pyridylmethyl, or

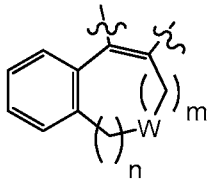
R_6 and R_{13}, taken together with the nitrogen to which they are bound form an optionally substituted 5- to 7-membered heterocycloalkyl ring, and

a second group chosen from halo and lower alkyl optionally substituted with halo, or

R_1 is chosen from 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, chroman-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, 1,3-benzoxazol-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, benzothiophen-5-yl, benzothiazol-5-yl, benzoimidazol-5-yl, benzofuran-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indazol-5-yl, isoindolin-5-yl, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridine-5-yl, quinolin-6-yl, quinazolin-6-yl, quinazolin-7-yl, and quinoxalin-6-yl, each of which is optionally substituted,

or

R_1 and R_3, taken together with intervening atoms form a bicyclic ring of the formula



which is optionally substituted where m is 0 or 1 and n is 0 or 1, provided that at least one of m and n is 1 and W is –O-, or –N(R_8)- where R_8 is hydrogen or lower alkyl;

R_2 is chosen from hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R_3 is chosen from hydrogen, halo, optionally substituted lower alkyl, hydroxyl, optionally substituted lower alkoxy, and optionally substituted amino;

L is chosen from -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R_4)-, -C(O)N(OR_7)-, -N(R_4)S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R_4)-, and-C(O)N(R_4)-S(O)$_2$-;

R_4 is chosen from hydrogen and lower alkyl;

R_5 is chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl, and optionally substituted heterocycloalkyl; provided that when L is -N(R_4)S(O)$_2$-, then R_5 is not hydrogen, or

R_4 and R_5 taken together with the nitrogen to which they are bound form an optionally substituted 4- to 7-membered heterocycloalkyl ring, which is optionally fused to an optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl ring; or

R_3 and R_5, taken together with the intervening atoms, form an optionally substituted 5- to 7-membered ring; and

R_7 is chosen from hydrogen and lower alkyl;

provided that the compound of Formula I is not chosen from

6-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester;

6-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid;

6-(3-chloro-4-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester; and

6-(3-chloro-4-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid.

[0067] In some embodiments, R_1 is phenyl substituted with

a first group of the formula –Z-R_6 wherein Z is chosen from –O–, –S–, –S(O)–, –S(O)$_2$–, and –C$R_{11}R_{12}$–; and R_6 is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, and optionally substituted heterocycloalkyl, and

a second group chosen from halo and lower alkyl optionally substituted with halo.

[0068] In some embodiments, R_1 is pyridinyl substituted with

a first group of the formula $–Z-R_6$ wherein Z is chosen from –O–, –S–, –S(O)–, $–S(O)_2–$, and $–CR_{11}R_{12}–$; and R_6 is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, and optionally substituted heterocycloalkyl, and

a second group chosen from halo and lower alkyl optionally substituted with halo.

[0069] In some embodiments, Z is –O–.

[0070] In some embodiments, Z is –S–.

[0071] In some embodiments, Z is $–S(O)_2–$.

[0072] In some embodiments, Z is $–CR_{11}R_{12}–$.

[0073] In some embodiments, R_6 is chosen from hydrogen, methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl, isopropyl, (S)-sec-butyl, (R)-sec-butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, 2-morpholin-4-yl-ethyl, 2-piperidin-1-yl-ethyl, pyrrolidin-3-yl, and tetrahydro-furan-3-yl.

[0074] In some embodiments, R_1 is chosen from 3-chloro-4-cyclobutoxy-phenyl, 3-chloro-4-cyclopentyloxy-phenyl, 3-chloro-4-cyclopropoxy-phenyl, 3-chloro-4-isopropoxy-phenyl, 3-chloro-4-methoxy-phenyl, [4-chloro-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl, 3-chloro-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl, 3-chloro-4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl, 4-(S)-sec-butoxy-3-chloro-phenyl, 4-(R)-sec-butoxy-3-chloro-phenyl, 4-chloro-3-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl, 3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-chloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3-chloro-4-isopropylphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, and 3-fluoro-4-isopropylphenyl, 3,4-bis(methylsulfanyl)phenyl, 3,4-bis(methylsulfonyl)phenyl, 3,4-bis(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(difluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(methylsulfanyl)phenyl, 3-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl, 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropoxymethyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropylmethyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropanesulfinyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropanesulfonyl)phenyl, 3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl, 3-chloro-4-(1-cyclopropoxyethyl)phenyl, 3-chloro-4-cyclopropanecarbonylphenyl, 3-

chloro-4-cyclopropylphenyl, 4-(aziridin-1-ylmethyl)-3-chlorophenyl, 3-chloro-4-[(dimethylamino)methyl]phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropylamino)phenyl, 3-chloro-4-[cyclopropyl(methyl)amino]phenyl, 3-chloro-4-[(cyclopropylamino)methyl]phenyl, 3-chloro-4-{[cyclopropyl(methyl)amino]methyl}phenyl, 3-chloro-4-(1-methoxycyclopropyl)phenyl, 4-chloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)oxy]phenyl, 4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-(2-methylpropoxy)phenyl, 4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl, 4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl, 4-chloro-3-methoxyphenyl, 4-chloro-3-cyclopropoxyphenyl, and 3-chloro-4-{[1-(morpholin-4-yl)propan-2-yl]oxy}phenyl.

[0075] In some embodiments, R_1 is chosen from 3-chloro-4-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-cyclobutoxy-phenyl, 3-chloro-4-cyclopropoxy-phenyl, 3-chloro-4-isopropoxy-phenyl, 3-chloro-4-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl, 4-(S)-sec-butoxy-3-chloro-phenyl, 4-(R)-sec-butoxy-3-chloro-phenyl, 4-chloro-3-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl, 3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-chloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3-chloro-4-isopropylphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, and 3-fluoro-4-isopropylphenyl, 3,4-bis(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(difluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropoxymethyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropylmethyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropanesulfinyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropanesulfonyl)phenyl, 3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl, 3-chloro-4-(1-cyclopropoxyethyl)phenyl, 3-chloro-4-cyclopropanecarbonylphenyl, 3-chloro-4-cyclopropylphenyl, 4-(aziridin-1-ylmethyl)-3-chlorophenyl, 3-chloro-4-[(dimethylamino)methyl]phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropylamino)phenyl, 3-chloro-4-[cyclopropyl(methyl)amino]phenyl, 3-chloro-4-[(cyclopropylamino)methyl]phenyl, 3-chloro-4-{[cyclopropyl(methyl)amino]methyl}phenyl, 3-chloro-4-(1-methoxycyclopropyl)phenyl, 4-chloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)oxy]phenyl, 4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-(2-methylpropoxy)phenyl, 4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl, 4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl, 4-chloro-3-methoxyphenyl, and 4-chloro-3-cyclopropoxyphenyl.

[0076] In some embodiments, R_1 is chosen from 1,3-benzodioxol-5-yl, chroman-6-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 1,3-benzoxazol-6-yl, quinolin-6-yl, and pyrazolo[1,5-

a]pyridin-5-yl, each of which is optionally substituted with one or two groups chosen from halo, lower alkyl optionally substituted with halo, cycloalkyl, and lower alkoxy optionally substituted with halo.

[0077] In some embodiments, R_1 is chosen from 1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl, 8-chloro-chroman-6-yl, 7-chloro-benzofuran-5-yl, 7-chloro-2-cyclopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl, 7-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl, 7-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 7-chloro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 7-chloro-2-cyclopropyl-1,3-benzoxazol-5-yl, 8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 4-chloro-1,3-benzoxazol-6-yl, quinolin-6-yl, and pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl.

[0078] In some embodiments, R_1 is chosen from 1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl, 8-chloro-chroman-6-yl, 7-chloro-benzofuran-5-yl, 7-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl, 7-chloro-2-cyclopropyl-1,3-benzoxazol-5-yl, 8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 4-chloro-1,3-benzoxazol-6-yl, quinolin-6-yl, and pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl.

[0079] In some embodiments, R_2 is hydrogen.

[0080] In some embodiments, R_2 is lower alkyl.

[0081] In some embodiments, R_2 is methyl or ethyl.

[0082] In some embodiments, R_2 is methyl.

[0083] In some embodiments, R_3 is hydrogen.

[0084] In some embodiments, R_3 is fluoro or chloro.

[0085] In some embodiments, R_3 is methyl.

[0086] In some embodiments, R_3 is $–CH_2OH$.

[0087] In some embodiments, X is –N–.

[0088] In some embodiments, Y is –N–.

[0089] In some embodiments, X and Y are –N–.

[0090] In some embodiments, L is -C(O)O-.

[0091] In some embodiments, L is $-C(O)N(R_4)-$.

[0092] In some embodiments, L is $-N(R_4)S(O)_2-$.

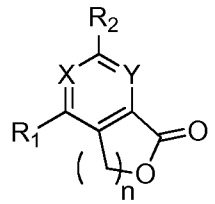
[0093] In some embodiments, R_4 is hydrogen.

[0094] In some embodiments, R_5 is lower alkyl.

[0095] In some embodiments, R_5 is hydrogen.

[0096] In some embodiments, R_4 and R_5 taken together with the nitrogen to which they are bound form an optionally substituted 5- to 7-membered heterocycloalkyl ring. In some embodiments, R_4 and R_5 taken together with the nitrogen to which they are bound form a ring chosen from 3-oxopiperazin-1-yl, 5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl, 4-oxohexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl, piperidin-1-yl, azetidin-3-yl, 5-oxo-1,4-diazepan-1-yl, 1,4-diazepan-1-yl, 5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl, 3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl, 7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl, 4-oxohexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl, 4-oxodihydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-yl, pyrrolidin-1-yl, 1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazinan-5-yl, 5,7-dihydro-6H-pyrrolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl, 5,7-dihydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl, and 2,4,5,7-tetrahydro-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl, each of which is optionally substituted. In some embodiments, the optional substituents are one or two groups independently chosen from halo, lower alkyl optionally substituted with halo, cycloalkyl, and lower alkoxy optionally substituted with halo.

[0097] Also provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula II



Formula II

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, wherein n is chosen from 1 and 2 and wherein R_1, R_2, X, and Y are as described for compounds of Formula I.

[0098] In some embodiments, n is 1. In some embodiments, n is 2.

[0099] Also provided is a compound chosen from

6-(4-Chloro-3-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Amino-4-chloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-Chloro-3-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-Chloro-3-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid pyridin-3-ylamide,

6-[4-Chloro-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid pyridin-3-yl-amide,

6-(3-Chloro-4-isopropyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-isopropoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-isopropoxy-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-cyclopentyloxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Fluoro-4-isopropyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-(R)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-(S)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-cyclopropoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-Chloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid,

4-(3-Chloro-4-cyclopropoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid,

6-(4-(R)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyridine-4-carboxylic acid,

6-(4-(S)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyridine-4-carboxylic acid,

4-(3-Chloro-4-isopropoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid,

4-(3-Chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-cyclobutoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-Chloro-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-Quinolin-6-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-Chloro-chroman-6-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-Chloro-benzofuran-5-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-Chloro-4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylate,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-4-fluorobenzene-1-sulfonamide,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethoxy)benzene-1-sulfonamide,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-3-(trifluoromethoxy)benzene-1-sulfonamide,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-2-fluorobenzene-1-sulfonamide,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]cyclopropanesulfonamide,

6-(8-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylate,

6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5-methylpyrimidine-4-carboxylate,

6-{3-chloro-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidine-4-carboxylate,

6-[3-chloro-4-(cyclopropylmethoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylate,

6-[3-chloro-4-(oxetan-3-yloxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylate,

4-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5H,7H-furo[3,4-d]pyrimidin-7-one,

6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5-(hydroxymethyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

4-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5H,6H,8H-pyrano[3,4-d]pyrimidin-8-one,

[(2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahydroxyoxan-2-yl]methyl 6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylate,

6-(3-chloro-4-{[1-(morpholin-4-yl)propan-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(cyclopropoxymethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(cyclopropylmethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(cyclopropylsulfanyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(cyclopropanesulfinyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(cyclopropanesulfonyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(1-cyclopropoxyethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-cyclopropanecarbonylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-cyclopropylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-(aziridin-1-ylmethyl)-3-chlorophenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{3-chloro-4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid

6-[3-chloro-4-(cyclopropylamino)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(methyl)amino]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{3-chloro-4-[(cyclopropylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-{[cyclopropyl(methyl)amino]methyl}phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2-cyclopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(furan-2-yl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(1-methoxycyclopropyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2-cyclopropyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-chloro-1,3-benzoxazol-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(quinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-chloro-3-cyclopropoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-chloro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-chloro-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{4-chloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chlorobenzo[b]thiophen-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chlorobenzo[d]thiazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chlorobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chlorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzofuran-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-3a,7a-dihydro-1H-indol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-1-methyl-3a,7a-dihydro-1H-indazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloroquinazolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(5-chloroquinazolin-7-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloroquinoxalin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(1-methylcyclopropyl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(3-methyloxetan-3-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-3-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(1H-pyrrol-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-tert-butyl-3-chlorophenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid, and

7-chloro-8-cyclopropoxy-5H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acid.

or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

[00100] Also provided is a compound chosen from

6-[3-chloro-4-(methylsulfanyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(methylsulfinyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-cyclopropanecarbonylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(methoxymethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(1-methoxyethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{3-chloro-4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(cyclopropylamino)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(methyl)amino]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloroquinoxalin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2-cyclopropyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

4-(3,4-dichlorophenyl)-5-methylpyridine-2-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-{[1-(morpholin-4-yl)propan-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(cyclopropoxymethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(cyclopropylmethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-chloro-4-(1-cyclopropoxyethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-cyclopropylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-(aziridin-1-ylmethyl)-3-chlorophenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{3-chloro-4-[(cyclopropylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-{[cyclopropyl(methyl)amino]methyl}phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2-cyclopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(furan-2-yl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(1-methoxycyclopropyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(4-chloro-1,3-benzoxazol-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(quinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(4-chloro-3-cyclopropoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(4-chloro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[4-chloro-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{4-chloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chlorobenzo[b]thiophen-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chlorobenzo[d]thiazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chlorobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chlorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-3a,7a-dihydro-1H-indol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-1-methyl-3a,7a-dihydro-1H-indazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(8-chloroquinazolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(5-chloroquinazolin-7-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(1-methylcyclopropyl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(3-methyloxetan-3-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(1H-pyrrol-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(4-tert-butyl-3-chlorophenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid, and

7-chloro-8-cyclopropoxy-5H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acid,
or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

[00101] Methods for obtaining the chemical entitites described herein will be apparent to those of ordinary skill in the art, suitable procedures being described, for example, in examples below, and in the references cited herein.

[00102] Provided is a method of inhibiting the catalytic activity of KMO, comprising contacting said KMO with an effective amount of at least one chemical entity described herein.

[00103] Also provided is a method of treating a condition or disorder mediated by KMO activity in a subject in need of such a treatment, comprising administering to the subejct a therapeutically effective amount of at least one chemical entity described herein.

[00104] Also provided is a method of treating a neurodegenerative pathology mediated by KMO activity in a subject in need of such a treatment, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of at least one chemical entity described herein.

[00105] Also provided is a method for treating disorders mediated by (or at least in part by) the presence 3-OH-KYN, QUIN and/or KYNA. Also provided is a method of treating a degenerative or inflammatory condition in which an increased synthesis in the brain of QUIN, 3-OH-KYN or increased release of GLU are involved and which may cause neuronal damage.

[00106] Such diseases include, for example, Huntington's disease and other polyglutamine disorders such as spinocerebellar ataxias neurodegenerative diseases, psychiatric of neurological diseases or disorders, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotropic lateral sclerosis, Creutzfeld-Jacob disease, trauma-induced neurodegeneration, high-pressure neurological syndrome, dystonia, olivopontocerebellar atrophy, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, epilepsy, consequences of stroke, cerebral ischemia, ischemic disorders including stroke (focal ischemia), hypoxia, multi-infarct dementia, consequences of cerebral trauma or damage, damage to the spinal cord, Dementia such as senile dementia and AIDS-dementia complex, AIDS-induced encephalopathy, other infection related encephalopathy, viral or bacterial meningitis, infectious diseases caused by viral, bacterial and other parasites, for example, general central nervous system (CNS) infections such as viral, bacterial or parasites, for example, poliomyelitis, Lyme disease (Borrelia burgdorferi infection) septic shock, and malaria,

cancers, cancers with cerebral localization, hepatic encephalopathy, systemic lupus, analgesia and opiate withdrawal symptoms, feeding behavior, psychiatric disorders, such as insomnia, depression, schizophrenia, severe deficit in working memory, severe deficit in long term memory storage, decrease in cognition, severe deficit in attention, severe deficit in executive functioning, sloweness in information processing, slowness in neural activity, anxiety, generalized anxiety disorders, panic anxiety, obsessive compulsive disorders, social phobia, performance anxiety, post-traumatic stress disorder, acute stress reaction, adjustment reaction, separation anxiety disorder, alcohol withdrawal anxiety, depressive disorders, disorders of the developing or aged brain, diabetes, and complications thereof, Tourette's syndrome, Fragile X syndrome, autism spectrum disorders, disorders that cause severe and pervasive impairment in thinking feeling, language and the ability to relate to others, mood disorders, psychological disorders characterized by abnormalities of emotional state, such as without limitation, bipolar disorder, unipolar depression, major depression, ondougenous depression, involutional depression, reactive depression, psychotic depression, depression caused by underlying medical conditions, depressive disorders, cyclothymic disorders, dysthymic disorders, mood disorders due to general medical condition, mood disorders not otherwise specified and substance-induced mood disorders. Such disease also include, for example, Acute necrotizing Pancreatitis, AIDS (disease), Analgesia, Aseptic meningitis, Brain disease, for example, Gilles de la Tourette syndrome, Asperger syndrome, Rett syndrome, pervasive developmental disorders, aging-related Brain disease, and developmental Brain disease, burnout syndrome, carbon monoxide poisoning, cardiac arrest or insufficiency and hemorrhagic shock (global brain ischemia), cataract formation and aging of the eye, Central nervous system disease, Cerebrovascular disease, chronic fatigue syndrome, Chronic Stress, Cognitive disorders, convulsive Disorders, such as variants of Grand mal and petit mal epilepsy and Partial Complex Epilepsy, Diabetes mellitus, Disease of the nervous system (e.g., dyskinesia, L-DOPA induced movement disorders, drug addiction, pain and cataract), Drug dependence, Drug withdrawal, feeding disorders, Guillain Barr Syndrome and other neurophaties, Hepatic encephalopathy, Immune disease, immunitary disorders and therapeutic treatment aimed at modifying biological responses (for instance administrations of interferons or interleukins), Inflammation (systemic inflammatory response syndrome), inflammatory disorders of the central and/or peripheral nervous system, Injury (trauma, polytrauma), Mental and behavioral disorders, Metabolic disease,

pain disease, or disorder selected from a group of inflammatory pain, neurophathic pain or migraine, allodynia, hyperalgesis pain, phantom pain, neurophatic pain related to diabetic neuropathy, Multiple organ failure, near drowning, Necrosis, neoplasms of the brain, neoplastic disorders including lymphomas and other malignant blood disorders, Nervous system disease (high-pressure neurol. Syndrome, infection), nicotine addiction and other addictive disorders including alcoholism, cannabis, benzodiazepine, barbiturate, morphine and cocaine dependence, change in appetite, sleep disorders, changes in sleep patern, lack of energy, fatigue, low self steem, self-reproach inappropriate guilt, frequent thoughts of death or suicide, plans or attemps to commit suicide, feelings of hopelessness and worthlessness, psychomotor agitation or retardation, diminished capacity for thinking, concentration, or decisiveness, as a Neuroprotective agents, Pain, Post-traumatic stress disorder, Sepsis, Spinal cord disease, Spinocerebellar ataxia, Systemic lupus erythematosis, traumatic damage to the brain and spinal cord, and tremor syndromes and different movement disorders (diskynesia). Poor balance, brakykinesia, rigidity, tremor, change in speech, loss of facial expression, micrographia, difficulty swallowing, drooling, dementia, confussion, fear, sexual disfunction, language impairment, impairment in decision making, violent outbursts, aggression, hallucination, apathy, impairment in abstract thinking.

[00107] Such diseases include, for example, cardiovascular diseases, which refers to diseases and disorders of the heart and circulatory system. These diseases are often associated with dyslipoproteinemias and/or dyslipidemias. Cardiovascular diseases include but are not limited to cardiomegaly, atherosclerosis, myocardial infarction, and congestive heart failure, coronary heart disease, hypertension and hypotension.

[00108] Other such diseases include hyperproliferative diseases of benign or malignant behaviour, in which cells of various tissues and organs exhibit aberrant patterns of growth, proliferation, migration, signaling, senescence, and death. Generally hyperpoliferative disease refers to diseases and disorders associated with, the uncontrolled proliferation of cells, including but not limited to uncontrolled growth of organ and tissue cells resulting in cancers and benign tumors. Hyperproliferative disorders associated with endothelial cells can result in diseases of angiogenesis such as angiomas, endometriosis, obesity, Age-related Macular Degeneration and various retinopaties, as well as the proliferation of ECs and smooth muscle cells that cause restenosis as a consequence of stenting in the treatment of atherosclerosis. Hyperproliferative disorders involving

fibroblasts (i.e., fibrogenesis) include but are not limited to disorers of excessive scaring (i.e., fibrosis) such as Age-related Macular Degeneration, cardiac remodeling and failure associated with myocardial infarction, excessive wound healing such as commonly occurs as a consequence of surgery or injury, keloids, and fibroid tumors and stenting.

[00109] Additional diseases include transplant rejection (suppression of T-cells) and graft vs host disease, chronic kidney disease, systemic inflammatory disorders, brain inflammatory disorders including malaria and African trypanosomiasis, stroke, and pneumococcal meningitis.

[00110] Also provided are methods of treatment in which at least one chemical entity described herein is the only active agent given to the subject and also includes methods of treatment in which at least one chemical entity described herein is given to the subject in combination with one or more additional active agents.

[00111] In general, the chemical entities described herein will be administered in a therapeutically effective amount by any of the accepted modes of administration for agents that serve similar utilities. The actual amount of the compound, i.e., the active ingredient, will depend upon numerous factors such as the severity ofthe disease to be treated, the age and relative health of the subject, the potency of the compound used, the route and fonn of administration, and other factors well know to the skilled artisan. The drug can be administered at least once a day, such as once or twice a day.

[00112] In some embodiments, the chemical entities described herein are administered as a pharmaceutical composition. Accordingly, provided are pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity described herein, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers, adjuvants, and excipients.

[00113] Pharmaceutically acceptable vehicles must be of sufficiently high purity and sufficiently low toxicity to render them suitable for administration to the animal being treated. The vehicle can be inert or it can possess pharmaceutical benefits. The amount of vehicle employed in conjunction with the chemical entity is sufficient to provide a practical quantity of material for administration per unit dose of the chemical entity.

[00114] Exemplary pharmaceutically acceptable carriers or components thereof are sugars, such as lactose, glucose and sucrose; starches, such as corn starch and potato starch; cellulose and its derivatives, such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose, and methyl cellulose; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; solid lubricants,

such as stearic acid and magnesium stearate; calcium sulfate; synthetic oils; vegetable oils, such as peanut oil, cottonseed oil, sesame oil, olive oil, and corn oil; polyols such as propylene glycol, glycerine, sorbitol, mannitol, and polyethylene glycol; alginic acid; phosphate buffer solutions; emulsifiers, such as the TWEENS; wetting agents, such sodium lauryl sulfate; coloring agents; flavoring agents; tableting agents; stabilizers; antioxidants; preservatives; pyrogen-free water; isotonic saline; and phosphate buffer solutions.

[00115] Optional active agents may be included in a pharmaceutical composition, which do not substantially interfere with the activity of the chemical entity described herein.

[00116] Effective concentrations of at least one chemical entity described herein are mixed with a suitable pharmaceutically acceptable vehicle. In instances in which the chemical entity exhibits insufficient solubility, methods for solubilizing compounds may be used. Such methods are known to those of skill in this art, and include, but are not limited to, using cosolvents, such as dimethylsulfoxide (DMSO), using surfactants, such as TWEEN, or dissolution in aqueous sodium bicarbonate.

[00117] Upon mixing or addition of a chemical entity described herein, the resulting mixture may be a solution, suspension, emulsion or the like. The form of the resulting mixture depends upon a number of factors, including the intended mode of administration and the solubility of the chemical entity in the chosen vehicle. The effective concentration sufficient for ameliorating the symptoms of the disease treated may be empirically determined.

[00118] Chemical entities described herein may be administered orally, topically, parenterally, intravenously, by intramuscular injection, by inhalation or spray, sublingually, transdermally, via buccal administration, rectally, as an ophthalmic solution, or by other means, in dosage unit formulations.

[00119] Pharmaceutical compositions may be formulated for oral use, such as for example, tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Pharmaceutical compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents, such as sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents, in order to provide pharmaceutically elegant and palatable

preparations. In some embodiments, oral pharmaceutical compositions contain from 0.1 to 99% of at least one chemical entity described herein. In some embodiments, oral pharmaceutical compositions contain at least 5% (weight %) of at least one chemical entity described herein. Some embodiments contain from 25% to 50% or from 5% to 75 % of at least one chemical entity described herein.

[00120] Orally administered pharmaceutical compositions also include liquid solutions, emulsions, suspensions, powders, granules, elixirs, tinctures, syrups, and the like. The pharmaceutically acceptable carriers suitable for preparation of such compositions are well known in the art. Oral pharmaceutical compositions may contain preservatives, flavoring agents, sweetening agents, such as sucrose or saccharin, taste-masking agents, and coloring agents.

[00121] Typical components of carriers for syrups, elixirs, emulsions and suspensions include ethanol, glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, liquid sucrose, sorbitol and water. Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol or sucrose. Such pharmaceutical compositions may also contain a demulcent.

[00122] Chemical entities described herein can be incorporated into oral liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups, or elixirs, for example. Moreover, pharmaceutical compositions containing these chemical entities can be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations can contain conventional additives, such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar, syrup, gelatin, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel, and hydrogenated edible fats), emulsifying agents (e.g., lecithin, sorbitan monsoleate, or acacia), non-aqueous vehicles, which can include edible oils (e.g., almond oil, fractionated coconut oil, silyl esters, propylene glycol and ethyl alcohol), and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoate and sorbic acid).

[00123] For a suspension, typical suspending agents include methylcellulose, sodium carboxymethyl cellulose, Avicel RC-591, tragacanth and sodium alginate; typical wetting agents include lecithin and polysorbate 80; and typical preservatives include methyl paraben and sodium benzoate.

[00124] Aqueous suspensions contain the active material(s) in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients are

suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydropropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents; may be a naturally-occurring phosphatide, for example, lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol substitute, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan substitute. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example ethyl, or n- propyl p-hydroxybenzoate.

[00125] Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredients in a vegetable oil, for example peanut oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide palatable oral preparations. These pharmaceutical compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

[00126] Pharmaceutical compositions may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example olive oil or peanut oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring gums, for example gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides, for example soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol, anhydrides, for example sorbitan monoleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monoleate.

[00127] Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above.

[00128] Tablets typically comprise conventional pharmaceutically acceptable adjuvants as inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, mannitol,

lactose and cellulose; binders such as starch, gelatin and sucrose; disintegrants such as starch, alginic acid and croscarmelose; lubricants such as magnesium stearate, stearic acid and talc. Glidants such as silicon dioxide can be used to improve flow characteristics of the powder mixture. Coloring agents, such as the FD&C dyes, can be added for appearance. Sweeteners and flavoring agents, such as aspartame, saccharin, menthol, peppermint, and fruit flavors, can be useful adjuvants for chewable tablets. Capsules (including time release and sustained release formulations) typically comprise one or more solid diluents disclosed above. The selection of carrier components often depends on secondary considerations like taste, cost, and shelf stability.

[00129] Such pharmaceutical compositions may also be coated by conventional methods, typically with pH or time-dependent coatings, such that the chemical entity is released in the gastrointestinal tract in the vicinity of the desired topical application, or at various times to extend the desired action. Such dosage forms typically include, but are not limited to, one or more of cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, ethyl cellulose, Eudragit coatings, waxes and shellac.

[00130] Pharmaceutical compositions for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

[00131] Pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents that have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parentally acceptable vehicle, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles that may be employed are water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid can be useful in the preparation of injectables.

[00132] Chemical entities described herein may be administered parenterally in a sterile medium. Parenteral administration includes subcutaneous injections, intravenous,

intramuscular, intrathecal injection or infusion techniques. Chemical entities described herein, depending on the vehicle and concentration used, can either be suspended or dissolved in the vehicle. Advantageously, adjuvants such as local anesthetics, preservatives and buffering agents can be dissolved in the vehicle. In many pharmaceutical compositions for parenteral administration the carrier comprises at least 90% by weight of the total composition. In some embodiments, the carrier for parenteral administration is chosen from propylene glycol, ethyl oleate, pyrrolidone, ethanol, and sesame oil.

[00133] Chemical entites described herein may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These pharmaceutical compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient that is solid at ordinary temperatures but liquid at rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter and polyethylene glycols.

[00134] Chemical entities described herein may be formulated for local or topical application, such as for topical application to the skin and mucous membranes, such as in the eye, in the form of gels, creams, and lotions and for application to the eye. Topical pharmaceutical compositions may be in any form including, for example, solutions, creams, ointments, gels, lotions, milks, cleansers, moisturizers, sprays, skin patches, and the like.

[00135] Such solutions may be formulated as 0.01% -10% isotonic solutions, pH 5-7, with appropriate salts. Chemical entities described herein may also be formulated for transdermal administration as a transdermal patch.

[00136] Topical pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity described herein can be admixed with a variety of carrier materials well known in the art, such as, for example, water, alcohols, aloe vera gel, allantoin, glycerine, vitamin A and E oils, mineral oil, propylene glycol, PPG-2 myristyl propionate, and the like.

[00137] Other materials suitable for use in topical carriers include, for example, emollients, solvents, humectants, thickeners and powders. Examples of each of these types of materials, which can be used singly or as mixtures of one or more materials, are as follows:

[00138] Representative emollients include stearyl alcohol, glyceryl monoricinoleate, glyceryl monostearate, propane-1,2-diol, butane-1,3-diol, mink oil, cetyl alcohol, iso-propyl isostearate, stearic acid, iso-butyl palmitate, isocetyl stearate, oleyl

alcohol, isopropyl laurate, hexyl laurate, decyl oleate, octadecan-2-ol, isocetyl alcohol, cetyl palmitate, dimethylpolysiloxane, di-n-butyl sebacate, iso-propyl myristate, iso-propyl palmitate, iso-propyl stearate, butyl stearate, polyethylene glycol, triethylene glycol, lanolin, sesame oil, coconut oil, arachis oil, castor oil, acetylated lanolin alcohols, petroleum, mineral oil, butyl myristate, isostearic acid, palmitic acid, isopropyl linoleate, lauryl lactate, myristyl lactate, decyl oleate, and myristyl myristate; propellants, such as propane, butane, iso-butane, dimethyl ether, carbon dioxide, and nitrous oxide; solvents, such as ethyl alcohol, methylene chloride, iso-propanol, castor oil, ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monobutyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, dimethyl sulphoxide, dimethyl formamide, tetrahydrofuran; humectants, such as glycerin, sorbitol, sodium 2-pyrrolidone-5-carboxylate, soluble collagen, dibutyl phthalate, and gelatin; and powders, such as chalk, talc, fullers earth, kaolin, starch, gums, colloidal silicon dioxide, sodium polyacrylate, tetra alkyl ammonium smectites, trialkyl aryl ammonium smectites, chemically modified magnesium aluminium silicate, organically modified montmorillonite clay, hydrated aluminium silicate, fumed silica, carboxyvinyl polymer, sodium carboxymethyl cellulose, and ethylene glycol monostearate.

[00139] The chemical entities described herein may also be topically administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidylcholines.

[00140] Other pharmaceutical compositions useful for attaining systemic delivery of the chemical entity include sublingual, buccal and nasal dosage forms. Such pharmaceutical compositions typically comprise one or more of soluble filler substances such as sucrose, sorbitol and mannitol, and binders such as acacia, microcrystalline cellulose, carboxymethyl cellulose, and hydroxypropyl methylcellulose. Glidants, lubricants, sweeteners, colorants, antioxidants and flavoring agents disclosed above may also be included.

[00141] Pharmaceutical compositions for inhalation typically can be provided in the form of a solution, suspension or emulsion that can be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant (e.g., dichlorodifluoromethane or trichlorofluoromethane).

[00142] The pharmaceutical compositions may also optionally comprise an activity enhancer. The activity enhancer can be chosen from a wide variety of molecules that

function in different ways to enhance or be independent of therapeutic effects of the chemical entities described herein. Particular classes of activity enhancers include skin penetration enhancers and absorption enhancers.

[00143] Pharmaceutical compositions may also contain additional active agents that can be chosen from a wide variety of molecules, which can function in different ways to enhance the therapeutic effects of at least one chemical entity described herein. These optional other active agents, when present, are typically employed in the pharmaceutical compositions at a level ranging from 0.01% to 15%. Some embodiments contain from 0.1% to 10% by weight of the composition. Other embodiments contain from 0.5% to 5% by weight of the composition.

[00144] Also provided are packaged pharmaceutical compositions. Such packaged compositions include a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity described herein, and instructions for using the composition to treat a subject (typically a human patient). In some embodiments, the instructions are for using the pharmaceutical composition to treat a subject suffering a condition or disorder mediated by Kynurenine 3-mono-oxygenase activity. The packaged pharmaceutical composition can include providing prescribing information; for example, to a patient or health care provider, or as a label in a packaged pharmaceutical composition. Prescribing information may include for example efficacy, dosage and administration, contraindication and adverse reaction information pertaining to the pharmaceutical composition.

[00145] In all of the foregoing the chemical entities can be administered alone, as mixtures, or in combination with other active agents.

[00146] The methods described herein include methods for treating Huntington's disease, including treating memory and/or cognitive impairment associated with Huntington's disease, comprising administering to a subject, simultaneously or sequentially, at least one chemical entity described herein and one or more additional agents used in the treatment of Huntington's disease such as, but not limited to, Amitriptyline, Imipramine, Despiramine, Nortriptyline, Paroxetine, Fluoxetine, Setraline, Terabenazine, Haloperidol, Chloropromazine, Thioridazine, Sulpride, Quetiapine, Clozapine, and Risperidone. In methods using simultaneous administration, the agents can be present in a combined composition or can be administered separately. As a result, also provided are pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity

described herein and one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of Huntington's disease such as, but not limited to, Amitriptyline, Imipramine, Despiramine, Nortriptyline, Paroxetine, Fluoxetine, Setraline, Terabenazine, Haloperidol, Chloropromazine, Thioridazine, Sulpride, Quetiapine, Clozapine, and Risperidone. Similarly, also provided arepackaged pharmaceutical compositions containing a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity described herein, and another composition comprising one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of Huntington's disease such as, but not limited to, Amitriptyline, Imipramine, Despiramine, Nortriptyline, Paroxetine, Fluoxetine, Setraline, Terabenazine, Haloperidol, Chloropromazine, Thioridazine, Sulpride, Quetiapine, Clozapine, and Risperidone.

[00147] Also provided are methods for treating Parkinson's disease, including treating memory and/or cognitive impairment associated with Parkinson's disease, comprising administering to a subject, simultaneously or sequentially, at least one chemical entity described herein and one or more additional agents used in the treatment of Parkinson's disease such as, but not limited to, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane, and Cogentin. In methods using simultaneous administration, the agents can be present in a combined composition or can be administered separately. Also provided are pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity described herein, and one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of Parkinson's disease, such as, but not limited to, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane, and Cogentin. Also provided are packaged pharmaceutical compositions containing a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity described herein, and another composition comprising one or more additional pharmaceutical agents gent used in the treatment of Parkinson's disease such as, but not limited to, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane, and Cogentin.

[00148] Also provided are methods for treating memory and/or cognitive impairment associated with Alzheimer's disease, comprising administering to a subject, simultaneously or sequentially, at least one chemical entity described herein and one or more additional agents used in the treatment of Alzheimer's disease such as, but not limited to, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepryl, Estrogen and Cliquinol. In methods using simultaneous administration, the agents can be present in a combined composition or can be administered separately. Also provided are

pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity described herein, and one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of Alzheimer's disease such as, but not limited to, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepryl, Estrogen and Cliquinol. Similarly, also provided are packaged pharmaceutical compositions containing a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity described herein, and another composition comprising one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of Alzheimer's disease such as, but not limited to Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropin, Eldepryl, Estrogen and Cliquinol.

[00149] Also provided are methods for treating memory and/or cognitive impairment associated with dementia or cognitive impairment comprising administering to a subject, simultaneously or sequentially, at least one chemical entity and one or more additional agents used in the treatment of dementia such as, but not limited to, Thioridazine, Haloperidol, Risperidone, Cognex, Aricept, and Exelon. In methods using simultaneous administration, the agents can be present in a combined composition or can be administered separately. Also provided are pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity described herein, and one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of dementia such as, but not limited to, Thioridazine, Haloperidol, Risperidone, Cognex, Aricept, and Exelon. Also provided are packaged pharmaceutical compositions containing a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity described herein, and another composition comprising one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of dementia such as, but not limited to, Thioridazine, Haloperidol, Risperidone, Cognex, Aricept, and Exelon.

[00150] Also provided are methods for treating memory and/or cognitive impairment associated with epilepsy comprising administering to a subject, simultaneously or sequentially, at least one chemical entity described herein and one or more additional agents used in the treatment of epilepsy such as, but not limited to, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton, and Felbatol. In methods using simultaneous administration, the agents can be present in a combined composition or can be administered separately. Also provided are pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity described herein, and one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of epilepsy such as, but not limited to, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin,

Neurontin, Barbita, Solfeton, and Felbatol. Also provided are packaged pharmaceutical compositions containing a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity described herein, and another composition comprising one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of epilepsy such as, but not limited to, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton, and Felbatol.

[00151] Also provided are methods for treating memory and/or cognitive impairment associated with multiple sclerosis comprising administering to a subject, simultaneously or sequentially, at least one chemical entity described herein and one or more additional agents used in the treatment of multiple sclerosis such as, but not limited to, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azothioprine, Methotrexate, and Copaxone. In methods using simultaneous administration, the agents can be present in a combined composition or can be administered separately. Also provided are pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity described herein, and one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of multiple sclerosis such as, but not limited to, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azothioprine, Methotrexate, and Copaxone. Also provided are packaged pharmaceutical compositions containing a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity described herein, and another composition comprising one or more additional pharmaceutical agents used in the treatment of multiple sclerosis such as, but not limited to, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azothioprine, Methotrexate, and Copaxone.

[00152] When used in combination with one or more additional pharmaceutical agent or agents, the described herein may be administered prior to, concurrently with, or following administration of the additional pharmaceutical agent or agents.

[00153] The dosages of the compounds described herein depend upon a variety of factors including the particular syndrome to be treated, the severity of the symptoms, the route of administration, the frequency of the dosage interval, the particular compound utilized, the efficacy, toxicology profile, pharmacokinetic profile of the compound, and the presence of any deleterious side-effects, among other considerations.

[00154] The chemical entities described herein are typically administered at dosage levels and in a manner customary for KMO inhibitors. For example, the chemical entities can be administered, in single or multiple doses, by oral administration at a dosage level

of generally 0.001-100 mg/kg/day, for example, 0.01-100 mg/kg/day, such as 0.1-70 mg/kg/day, for example, 0.5-10 mg/kg/day. Unit dosage forms can contain generally 0.01-1000 mg of at least one chemical entity described herein, for example, 0.1-50 mg of at least one chemical entity described herein. For intravenous administration, the compounds can be administered, in single or multiple dosages, at a dosage level of, for example, 0.001-50 mg/kg/day, such as 0.001-10 mg/kg/day, for example, 0.01-1 mg/kg/day. Unit dosage forms can contain, for example, 0.1-10 mg of at least one chemical entity described herein.

[00155] A labeled form of a chemical entity described herein can be used as a diagnostic for identifying and/or obtaining compounds that have the function of modulating an activity of KMO as described herein. The chemical entities described herein may additionally be used for validating, optimizing, and standardizing bioassays.

[00156] By "labeled" herein is meant that the compound is either directly or indirectly labeled with a label which provides a detectable signal, e.g., radioisotope, fluorescent tag, enzyme, antibodies, particles such as magnetic particles, chemiluminescent tag, or specific binding molecules, etc. Specific binding molecules include pairs, such as biotin and streptavidin, digoxin and antidigoxin etc. For the specific binding members, the complementary member would normally be labeled with a molecule which provides for detection, in accordance with known procedures, as outlined above. The label can directly or indirectly provide a detectable signal.

[00157] In carrying out the procedures of the methods described herein, it is of course to be understood that reference to particular buffers, media, reagents, cells, culture conditions and the like are not intended to be limiting, but are to be read so as to include all related materials that one of ordinary skill in the art would recognize as being of interest or value in the particular context in which that discussion is presented. For example, it is often possible to substitute one buffer system or culture medium for another and still achieve similar, if not identical, results. Those of skill in the art will have sufficient knowledge of such systems and methodologies so as to be able, without undue experimentation, to make such substitutions as will optimally serve their purposes in using the methods and procedures disclosed herein.

EXAMPLES

[00158] The chemical entities, compositions, and methods described herein are further illustrated by the following non-limiting examples.

[00159] As used herein, the following abbreviations have the following meanings. If an abbreviation is not defined, it has its generally accepted meaning.

CDI	=	carbonyldiimidazole
DCM	=	dichloromethane
DME	=	dimethyl ether
DMEM	=	Dulbecco's modified Eagle's medium
DMF	=	N,N-dimethylformamide
DMSO	=	dimethylsulfoxide
EDC·HCl	=	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
EtOH	=	ethanol
Et_2O	=	diethylether
EtOAc	=	ethyl acetate
g	=	gram
hr	=	hour
hrs	=	hours
HOBt	=	1-Hydroxybenzotriazol
LiHMDS	=	lithium hexamethyl-disilazide
LC/MS	=	liquid chomatography / mass spectrometry
mg	=	milligram
min	=	minutes
mL	=	milliliter
mmol	=	millimoles
mM	=	millimolar
ng	=	nanogram
nm	=	nanometer
nM	=	nanomolar
PBS	=	phosphate buffered saline
rt	=	room temperature
TBME	=	*t*-butyl methyl ether
THF	=	tetrahydrofuran
TMOF	=	trimethylorthoformate
μL	=	microliter

μM	=	micromolar
1g/1ml	=	1 vol

Experimental

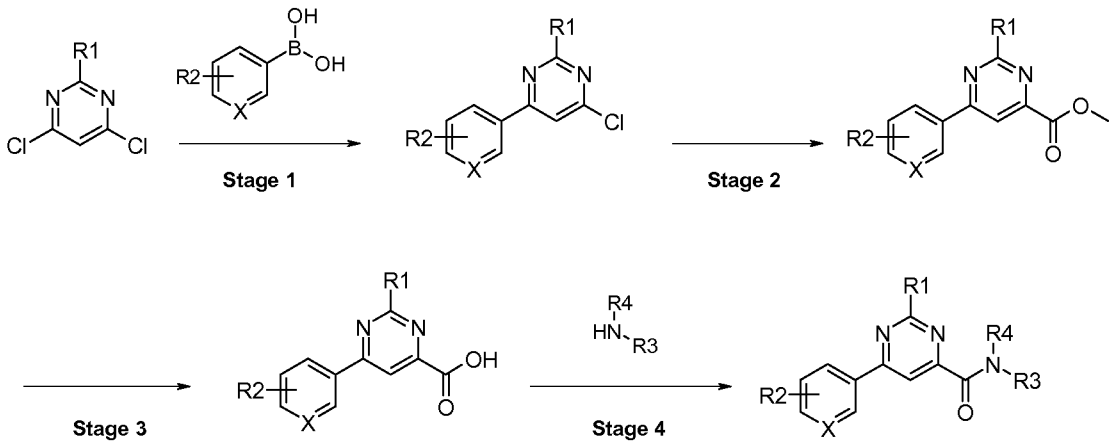
[00160] Commercially available reagents and solvents (HPLC grade) were used without further purification.

[00161] Thin-layer chromatography (TLC) analysis was performed with Kieselgel 60 F254 (Merck) plates and visualized using UV light. Microwave reactions were carried out using CEM focussed microwaves.

[00162] Analytical HPLC-MS was performed on Agilent HP1100 and Shimadzu 2010, systems using reverse phase Atlantis dC18 columns (5 μm, 2.1 X 50 mm), gradient 5-100% B (A= water/ 0.1% formic acid, B= acetonitrile/ 0.1% formic acid) over 3 min, injection volume 3μl, flow = 1.0 ml/min. UV spectra were recorded at 215 nm using a Waters 2487 dual wavelength UV detector or the Shimadzu 2010 system. Mass spectra were obtained over the range m/z 150 to 850 at a sampling rate of 2 scans per second using Waters ZMD and over m/z 100 to 1000 at a sampling rate of 2Hz using Electrospray ionisation, by a Shimadzu 2010 LC-MS system or analytical HPLC-MS was performed on Agilent HP1100 and Shimadzu 2010, systems using reverse phase Water Atlantis dC18 columns (3 μm, 2.1 X 100 mm), gradient 5-100% B (A= water/ 0.1% formic acid, B= acetonitrile/ 0.1% formic acid) over 7 min, injection volume 3μl, flow = 0.6 ml/min. UV spectra were recorded at 215 nm using a Waters 2996 photo diode array or on the Shimadzu 2010 system. Mass spectra were obtained over the range m/z 150 to 850 at a sampling rate of 2 scans per second using Waters ZQ and over m/z 100 to 1000 at a sampling rate of 2Hz using Electrospray ionisation, by a Shimadzu 2010 LC-MS system. Data were integrated and reported using OpenLynx and OpenLynx Browser software or *via* Shimadzu PsiPort software.

Example 1

Reaction Scheme 1



[00163] Referring to Reaction Scheme 1, Stage 1, to a stirred suspension of dichloropyrimidine (1eq) in 1,4-dioxane (15vol) was added boronic acid (0.7eq) and Pd(PPh3)4 (0.025eq). A 2M K2CO3 solution (7.5vol) was added to the resulting mixture, which was heated at 90oC overnight under an atmosphere of N2. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in EtOAc : water (1:1) (100vol) and the resulting solution filtered through celite. The organic layer was separated and the aqueous layer further extracted with EtOAc (50vol). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (20vol), dried over Na2SO4, filtered and the solvent removed in vacuo. The resulting residue was purified by flash column chromatography (eluent: [0:1 to 1:19] EtOAc:heptane) to afford the required target compounds.

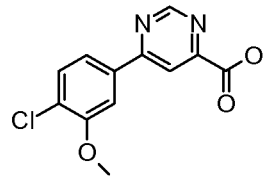
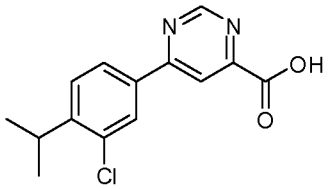
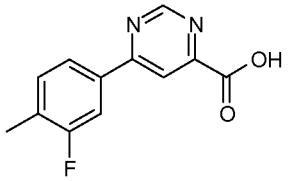
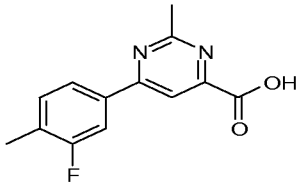
[00164] Referring to Reaction Scheme 1, Stage 2, 4-chloro-6-substituted-phenyl-pyrimidine (1eq), PdCl2(dppf).DCM (0.05eq) and triethylamine (2eq) were suspended in degassed MeOH (50vol) in a bomb fitted with a magnetic stirrer bar. The atmosphere in the reaction vessel was replaced with N2 by successive evacuation and charging with N2 gas (this process was repeated three times). The bomb was then flushed with CO by successive charging with CO and evacuation. The vessel was pressurised to 5bar of CO and heated at 50oC with stirring for 5 hours. The reaction vessel was allowed to cool to room temperature before venting CO and flushing with N2. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting residue dissolved in EtOAc (30vol) and water (30vol). The solution was filtered through cotton wool and the organic layer was separated, washed with saturated aqueous NaCl (15vol), dried over Na2SO4, filtered and

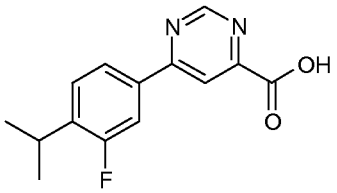
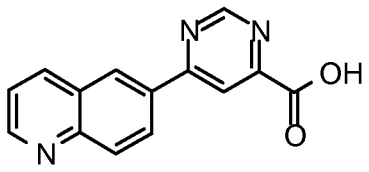
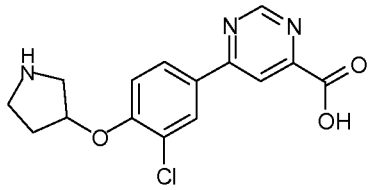
concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (eluent: [0:1 to 1:9] EtOAc:heptane) yielded the target compounds.

[00165] Referring to Reaction Scheme 1, Stage 3, 6-substituted-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (1eq) was suspended in MeOH (20vol), 1M NaOH solution (20vol) and stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was acidified with 2M HCl. Soluble products were extracted with DCM (2 x 20vol) and the combined organic layers were dried over MgSO4, filtered and concentration under reduced pressure afforded the target compounds. Insoluble products were filtered, washed with water (3 x 10vol) and heptane (3 x 10vol) before drying in vacuo to yield the target compounds.

[00166] Referring to Reaction Scheme 1, Stage 4, the required amide analogues were prepared following the procedures described in method A, B, C or D.

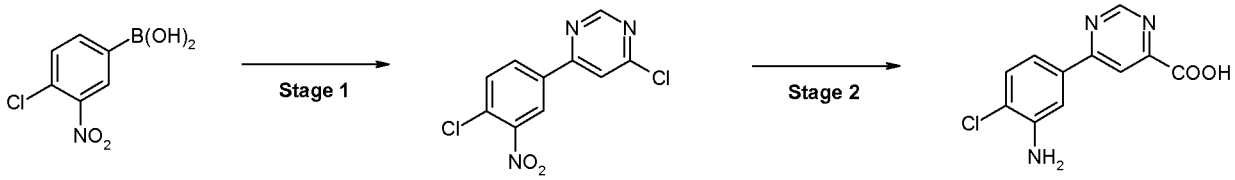
[00167] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	264.67	$[M+H]^+$ = 265/267, 100% @ rt = 3.53 and 3.70 min
	276.72	$[M+H]^+$ = 277/279, 99.9% @ rt = 4.32 min
	232.22	$[M+H]^+$ = 232, 100% @ rt = 3.52 min
	246.24	$[M+H]^+$ = 247, 100% @ rt = 3.66 min

	260.27	$[M+H]^+$= 261.4, 100% @ rt = 4.13 min
	251.25	$[M+H]^+$= 252, 99% @ rt = 2.32 min
	319.75	[M+H]+= 320, 97% @ rt = 2.29 min

Example 2

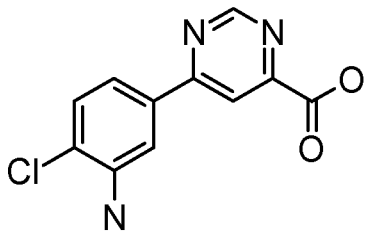
Reaction Scheme 2



[00168] Referring to Reaction Scheme 2, Stage 1, to a degassed stirred solution of 4-chloro-3-nitro-benzene boronic acid (1eq) and 4,6-dichloropyrimidine (1.44eq) in 1,4-dioxane (16vol) and 2N K2CO3 (8vol) was added Pd(PPh3)4 (0.06eq) and the mixture heated to 90°C for 3.75 hours under an atmosphere of nitrogen gas. The cooled reaction mixture had the solvents removed under reduced pressure. DCM (25vol) and water (25vol) were then added and the undissolved material removed by filtration through celite. The organic phase from the filtrate was concentrated under reduced pressure whilst adsorbing on to silica gel (8.2g). The residue was purified using dry flash chromatography (gradient up to 10% EtOAc:heptane) to afford the target compound.

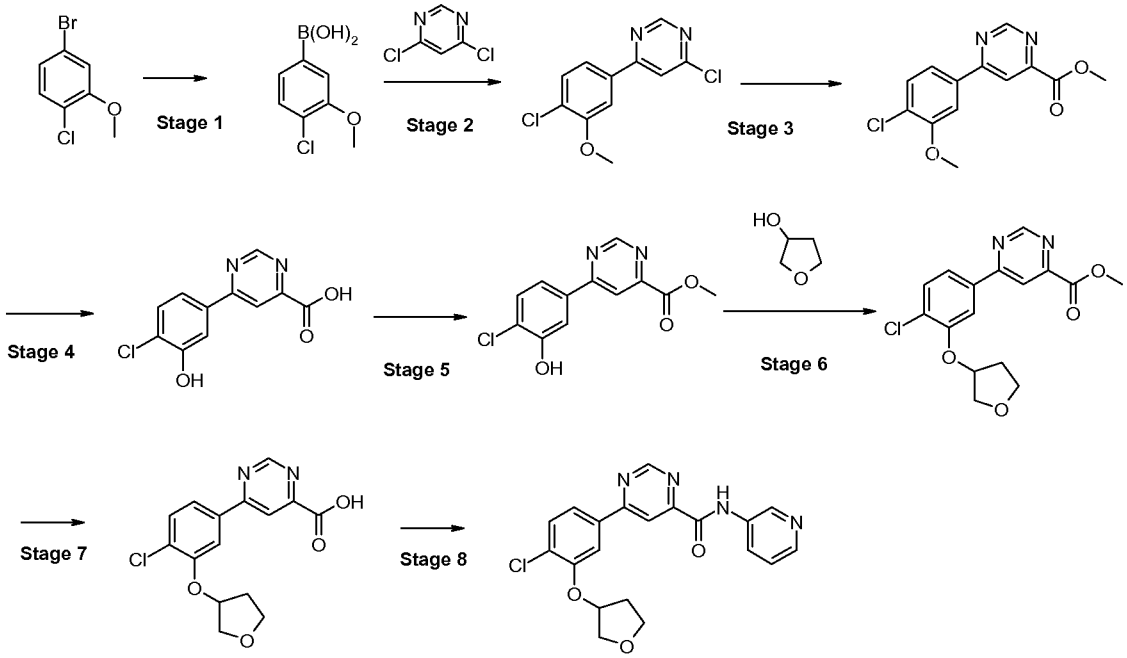
[00169] Referring to Reaction Scheme 2, Stage 2, in a metal vessel equipped to carry out high pressure reactions, a degassed suspension of 4-chloro-6-(4-chloro-3-nitro-phenyl)-pyrimidine (1eq) was stirred in MeOH (62vol). Triethylamine (2eq) and Pd(PPh3)4 (0.05eq) was then added and the vessel sealed. The vessel was then charged

with carbon monoxide gas to a pressure of 5 bar and heated to 50°C for 18 hours. After extrusion of excess carbon monoxide gas, the organic solvent was concentrated under reduced pressure. To the residue was added DCM (26vol) and the undissolved material was filtered off and washed with DCM (10vol). The filtrate was washed with 2N HCl (10vol), a 1:1 mixture of water and brine (10vol) and then concentrated under reduce pressure whilst adsorbing onto silica gel (3.2g). The residue was purified by dry flash column chromatography (gradient up to 60% EtOAc:heptane) to give a mixture of products, the major identified as the methyl ester. The solid was then dissolved in 2N HCl (30vol) and washed with TBME (1 x 30 vol & 1 x 20 vol). The aqueous layer was adjusted to pH7 and the precipitate formed was filtered off, washed with water (2 x 5vol) and air dried to afford the target compound.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	249.66	$[M+H]^+$ = 250/252, 96% @ rt = 3.43 min

Example 3

Reaction Scheme 3



[00170] Referring to Reaction Scheme 3, Stage 1, 5-bromo-2-chloro anisole (1eq) in toluene (8vol) and THF (3vol) at -78oC was added n-BuLi (1.5eq) drop wise. The resulting mixture was stirred at -78oC for 30 minutes under an atmosphere of N2. Trimethylborate (2eq) was then added to the reaction mixture and this was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. The reaction mixture was quenched with 1M HCl and the organic layer was separated. The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl (20vol), dried over Na2SO4, filtered and the solvent removed in vacuum. The resulting residue was purified by flash column chromatography (eluent: [1:1] EtOAc:heptane) to afford the required target compound (1.15g, 31%).

[00171] Referring to Reaction Scheme 3, Stage 2, to a stirred suspension of dichloropyrimidine (1eq) in 1,4-dioxane (20vol) was added boronic acid (0.7eq) and Pd(PPh3)4 (0.05eq). A 2M K2CO3 solution (10vol) was added to the resulting mixture, which was heated at 90oC for 3 hours under an atmosphere of N2. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in EtOAc : water (1:1) (100vol) and the resulting solution filtered through celite. The organic layer was separated and the aqueous layer further extracted with EtOAc (50vol). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (20vol), dried over Na2SO4, filtered and the solvent removed in vacuo. The resulting residue was purified by flash column chromatography (eluent: [1:8] EtOAc:heptane) to afford the required target compound (1.14g, 73%).

[00172] Referring to Reaction Scheme 3, Stage 3, 4-chloro-6-substituted-phenyl-pyrimidine (1eq), PdCl2(dppf).DCM (0.05eq) and triethylamine (2eq) were suspended in degassed MeOH (50vol) in a bomb fitted with a magnetic stirrer bar. The atmosphere in the reaction vessel was replaced with N2 by successive evacuation and charging with N2 gas (this process was repeated three times). The bomb was then flushed with CO by successive charging with CO and evacuation. The vessel was pressurised to 5bar of CO and heated at 50oC with stirring for 16 hours. The reaction vessel was allowed to cool to room temperature before venting CO and flushing with N2. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting residue dissolved in EtOAc (30vol) and water (30vol). The organic layer was separated, washed with saturated aqueous NaCl (15vol), dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (eluent: [2:3] EtOAc:heptane) yielded the target compound (1.15g, 96%).

[00173] Referring to Reaction Scheme 3, Stage 4, to a solution of 6-Substituted-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (1eq) in DCM (80vol) at -78oC was added BBr3 (3eq) under nitrogen. The reaction mixture was warm to 0oC and stirred for 1hour then allowed to stir at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was poured into ice (100vol) and extracted with EtOAc (150vol). The organic layer was separated, washed with saturated aqueous NaCl (15vol), dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture (0.45g) was used in the next step without further purification.

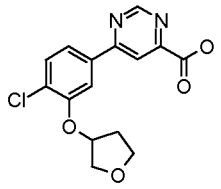
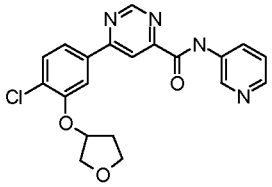
[00174] Referring to Reaction Scheme 3, Stage 5, a solution of 6-substituted-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid (1eq) in MeOH (100vol) was added concentrated H2SO4 (2 drops). The reaction mixture was refluxed for 4 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting residue dissolved in EtOAc (30vol) and water (30vol). The organic layer was separated, washed with saturated aqueous NaCl (15vol), dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture (0.48g) was used in the next step without further purification.

[00175] Referring to Reaction Scheme 3, Stage 6, to a solution of 6-substituted-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (1.05eq) in THF (10vol) were added 3-hydroxy furan (1eq) and PPh3 (1.5eq) under nitrogen. The reaction mixture was cooled to 0oC and DIAD (1.5eq) was added slowly. Reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting residue was triturated with EtOAc and heptane (1:2) and solid was filtered to give the desired compound (0.42g, 70%).

[00176] Referring to Reaction Scheme 3, Stage 7, 6-substituted-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (1eq) was suspended in THF (20vol), 2M NaOH (3.14ml, 6.28mmol, 5eq) and stirred at room temperature for 4 hours. The THF was removed under vacuo, MeCN (10vol) was added and the reaction mixture was acidified with 6M HCl. The resulting solid was filtered and washed with water and a mixture of MeCN: water (1:1) to give desired product (0.335g. 83%).

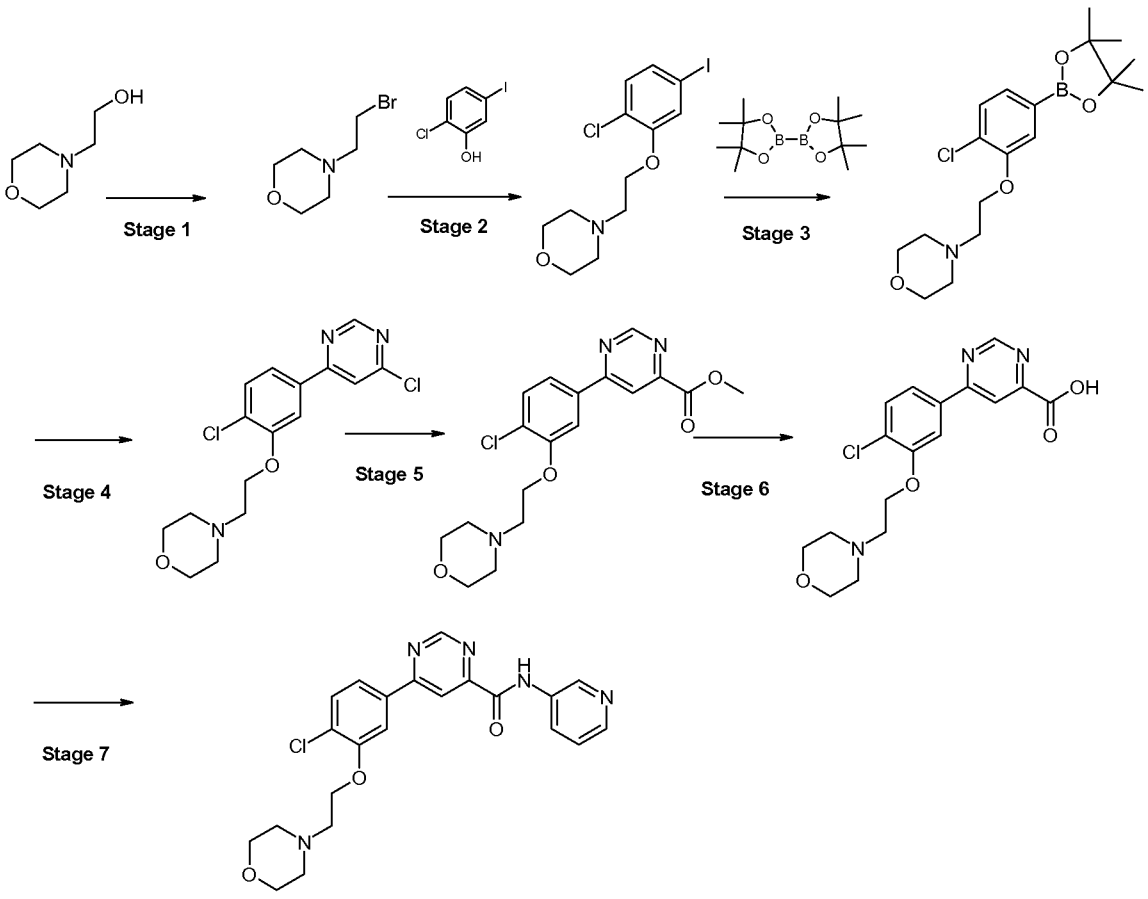
[00177] Referring to Reaction Scheme 3, Stage 3, the required amide analogue was prepared following the procedure described in method B.

[00178] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	320.73	$[M+H]^+$ = 321/323, 100% @ rt = 3.55-3.82 min
	396.84	$[M+H]^+$ = 397/399, 98% @ rt = 3.7 min

Example 4

Reaction Scheme 4



[00179] Referring to Reaction Scheme 4, Stage 1, N-(2-hydroxyethyl)morpholine (1eq) in DCM (70vol) at 00C was added dibromo triphenyl phosphorane (1.2eq). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hrs. The

solvent removed in vacuum. DCM (10vol) was added to the reaction mixture. The precipitate was filtered to afford the target compound. The crude mixture was used in the next step without further purification.

[00180] Referring to Reaction Scheme 4, Stage 2, N-(2-bromoethyl)morpholine (1.1eq) in DMF (15vol) were added 2-chloro-5-iodophenol (1eq) and Cs2CO3 (2.5eq). The reaction mixture was refluxed for 3hours under nitrogen. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and EtOAc (40vol) and aq ammonia (40vol) were added. The organic layer was separated and the aqueous layer further extracted with EtOAc (50vol). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (20vol), dried over Na2CO3, filtered and the solvent removed in vacuo. The resulting residue was purified by flash column chromatography (eluent: [3:1] EtOAc:heptane) to afford the required target compound.

[00181] Referring to Reaction Scheme 4, Stage 3, to a stirred suspension of 3-subtituted-4 –chloro-iodobenzene (1eq) in degassed DMF (15vol) was added bis-diborane (1.05eq), Pd(OAc)2 (0.04eq) and KOAc (3.0eq). The reaction mixture was heated at 90oC for 5hrs under an atmosphere of N2. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through celite then concentrated in vacuo to give crude product. Crude was used in the next step without further purification.

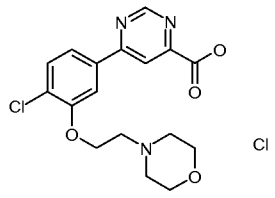
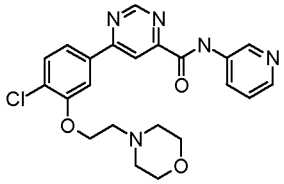
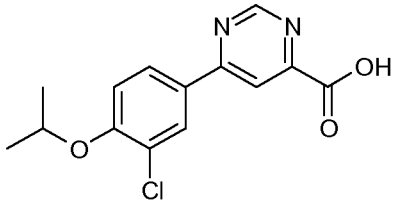
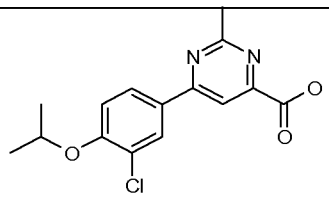
[00182] Referring to Reaction Scheme 4, Stage 4, to a stirred suspension of dichloropyrimidine (1eq) in 1,4-dioxane (90vol) was added boronic ester (1.0eq) and Pd(PPh3)4 (0.03eq). A 2M K2CO3 (3eq) solution was added to the resulting mixture, which was heated at 90oC for 16hrs under an atmosphere of N2. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in EtOAc : water (1:1) (100vol) and the resulting solution filtered through celite. The organic layer was separated and the aqueous layer further extracted with EtOAc (50vol). The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl (20vol), dried over Na2SO4, filtered and the solvent removed in vacuo. The resulting residue was purified by flash column chromatography (eluent: [3:1] EtOAc:heptane) to afford the required target compound.

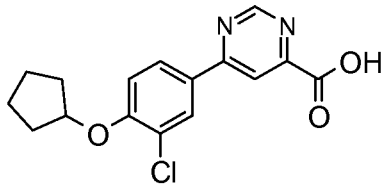
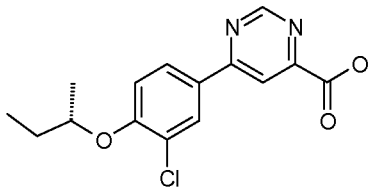
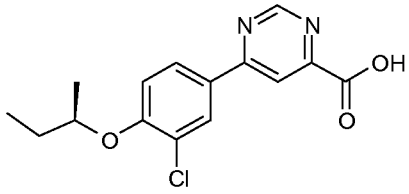
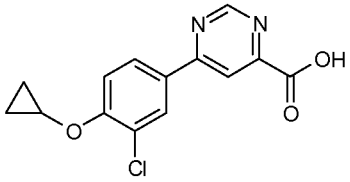
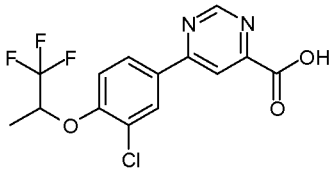
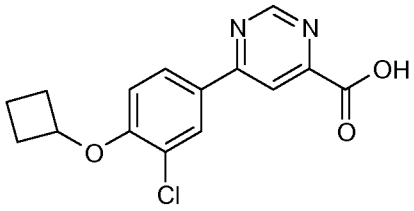
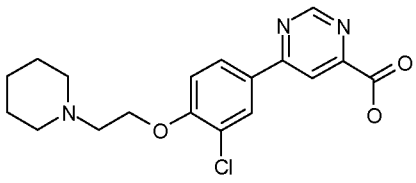
[00183] Referring to Reaction Scheme 4, Stage 5, 4-chloro-6-substituted-phenyl-pyrimidine (1eq), PdCl2(dppf).DCM (0.05eq) and triethylamine (2eq) were suspended in degassed MeOH (50vol) in a bomb fitted with a magnetic stirrer bar. The atmosphere in the reaction vessel was replaced with N2 by successive evacuation and charging with N2

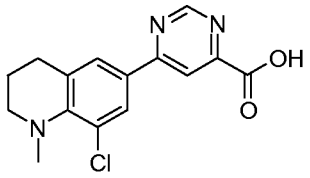
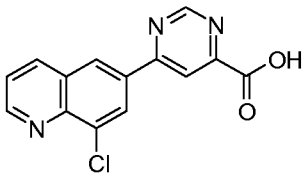
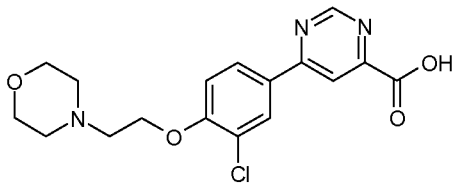
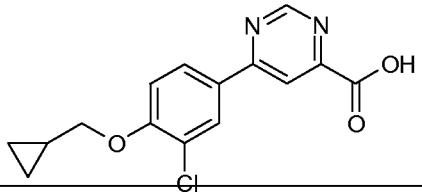
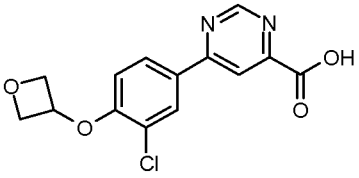
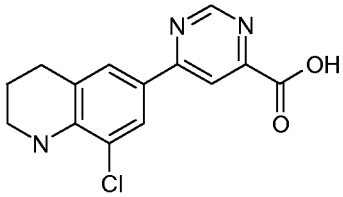
gas (this process was repeated three times). The bomb was then flushed with CO by successive charging with CO and evacuation. The vessel was pressurised to 5bar of CO and heated at 50oC with stirring for 16 hours. The reaction vessel was allowed to cool to room temperature before venting CO and flushing with N2. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the resulting residue dissolved in EtOAc (30vol) and water (30vol). The organic layer was separated, washed with saturated aqueous NaCl (15vol), dried over Na2SO4, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by re-crystallisation using MeOH yielded the target compound.

[00184] Referring to Reaction Scheme 4, Stage 6, 6-substituted-phenyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (1eq) was suspended in THF (20vol), 2M NaOH (2.5eq) and stirred at room temperature for 4 hours. Solvent (THF) was removed and reaction mixture was acidified with 2M HCl. Resulting solid was filtered and was with water to give desired product.Referring to Reaction Scheme 4, Stage 7, the required amide analogue was prepared following the procedure described in method B.

[00185] The following compounds were prepared substantially as described above.

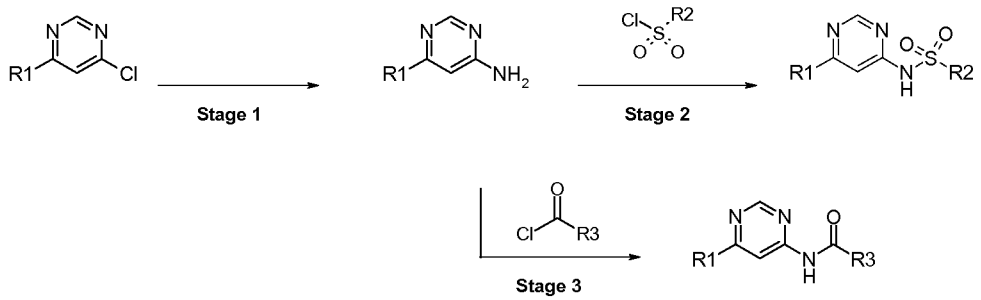
Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	400.26	$[M+H]^+$ = 364, 98% @ rt = 2.41 min
	439.91	$[M+H]^+$ = 440, 99% @ rt = 2.54 min
	292.72	$[M+H]^+$ = 293/295, 100% @ rt = 4.18 min
	306.75	$[M+H]^+$ = 307/309, 100% @ rt = 4.10 min

	318.76	$[M+H]^+$ = 319, 100% @ rt = 4.61 min
	306.75	$[M+H]^+$= 307/309, 100% @ rt = 4.37 min
	306.75	$[M+H]^+$= 307/309, 100% @ rt = 4.37 min
	290.71	$[M+H]^+$= 291/293, 100% @ rt = 3.93 min
	346.69	$[M+H]^+$= 347/349, 92/8% @ rt = 4.22
	304.79	$[M+H]^+$= 305/307, 100% @ rt = 4.20 min
	360.82	$[M+H]^+$= 362/364, 100% @ rt = 2.55 min

	303.75	[M+H]+= 304, 100% @ rt = 3.78 min
	307.67	[M+H]+= 286/288, 99% @ rt = 3.26 min
	363.8	[M+H]+ = 364/366 100% @ rt = 2.29 min
	302.72	[M-Na]-= 303/305 100% @ rt = 4.14 min
	305.89	[M+H]+ = 307/309, 95%@ rt = 3.37 min
	289.71	[M+H]+= 290, 100% @ rt = 3.74 min

Example 5

Reaction Scheme 5



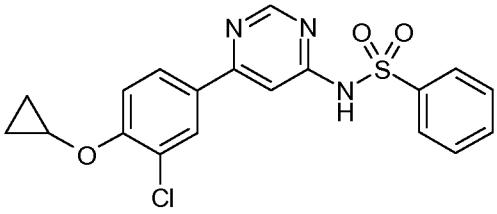
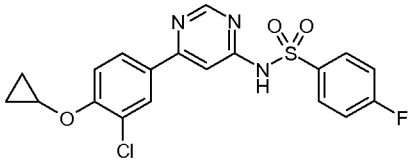
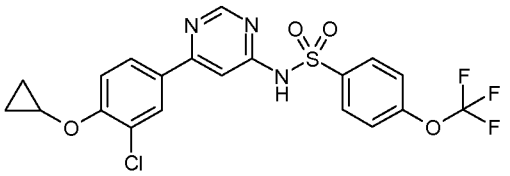
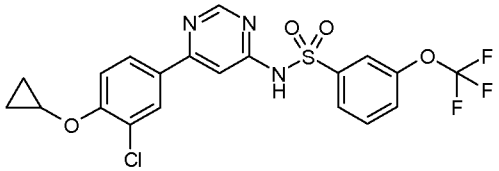
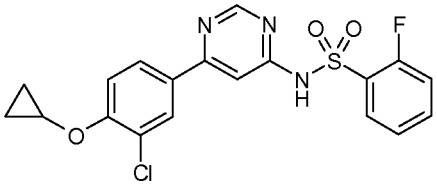
[00186] Referring to Reaction Scheme 5, Stage 1, 4-(chloro-6-substituted)-phenyl-pyrimidine (1eq) was suspended in 1,4-dioxane (3vol) and ammonium hydroxide (6vol) was added to the suspension. The reaction mixture was heated at 95oC in a pressure tube for 16 hours with stirring. The reaction mixture was cooled to room temperature and the precipitate was filtered off and washed with water to yield the target compound.

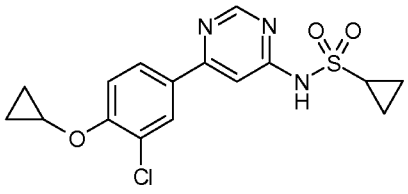
[00187] Referring to Reaction Scheme 5, Stage 2, 6-(substituted-phenyl)-pyrimidin-4-ylamine (1eq) was suspended in 1,4-dioxane (20vol). Sodium hydride (6eq) was added and the suspension was stirred for 1 hour at ambient temperature. 3-Pyridinesulfonyl chloride or benzenesulfonyl chloride (1.2eq) were added and the reaction mixture was stirred at 80oC for 24 hours. In the case of pyridinesulfonyl chloride derivative, the reaction was quenched by the addition of water and the solvent was removed in vacuo. Purification by flash column chromatography (eluent: [0:1 to 1:4] MeOH:EtOAc) afforded the target compound. In the case of benzenesulfonyl chloride derivative, acetonitrile/water was added and the solid filtered off. The filtrate was concentrated in vacuo and the residue was triturated in EtOAc to furnish the sodium salt as a powder. The sodium salt was then washed with a citric acid aqueous solution followed by water and dried to furnish the desired compound.

[00188] Referring to Reaction Scheme 5, Stage 3, 6-substituted-phenyl-pyrimidin-4-ylamine (1eq) was suspended in 1,4-dioxane or DMF (20vol). Sodium hydride (3eq) was added and the suspension stirred for 10 to 60 minutes at room temperature. The appropriate acid chloride (1.5eq) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was monitored by LCMS. If the reaction was not complete, sodium hydride (1eq) was added to the reaction mixture, which was then heated at 50oC for 16 hours. Upon completion, the reaction was quenched with water. If precipitation occurred, the precipitate was filtered and purified further by flash column chromatography using an appropriate eluent, if not the desired material was extracted

with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl solution, dried with MgSO4, filtered and the solvent removed in vacuo. The desired compound was further purified either by trituration or prep HPLC when required.

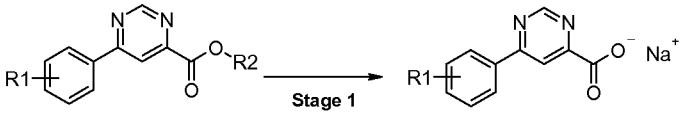
[00189] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	401.87	[M+H]+=402, 99% @ rt = 4.53 min
	419.87	[M+H]+=420, 100% @ rt = 4.61 min
	485.87	[M+H]+=486, 100% @ rt = 5.01 min
	485.87	[M+H]+=487, 100% @ rt = 4.91 min
	419.87	[M+H]+=420, 99.5% @ rt = 4.51 min

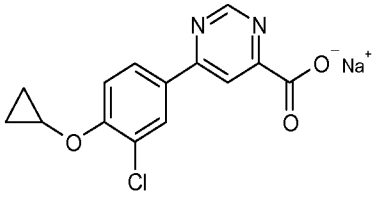
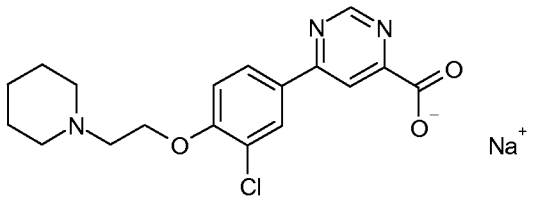
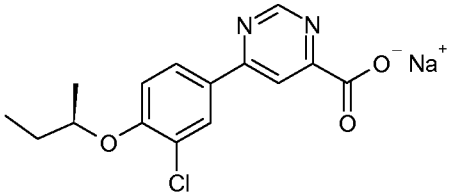
	365.84	[M+H]+=366, 100% @ rt = 4.28 min

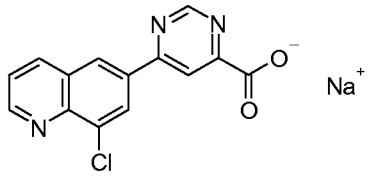
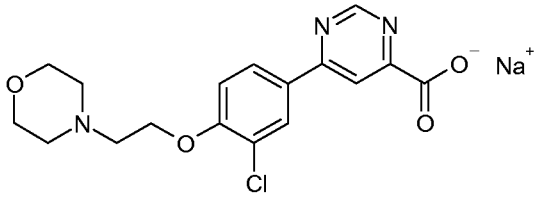
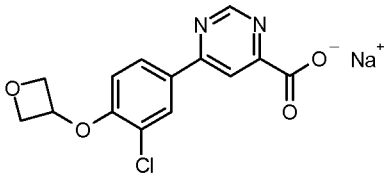
Example 6

Reaction Scheme 6



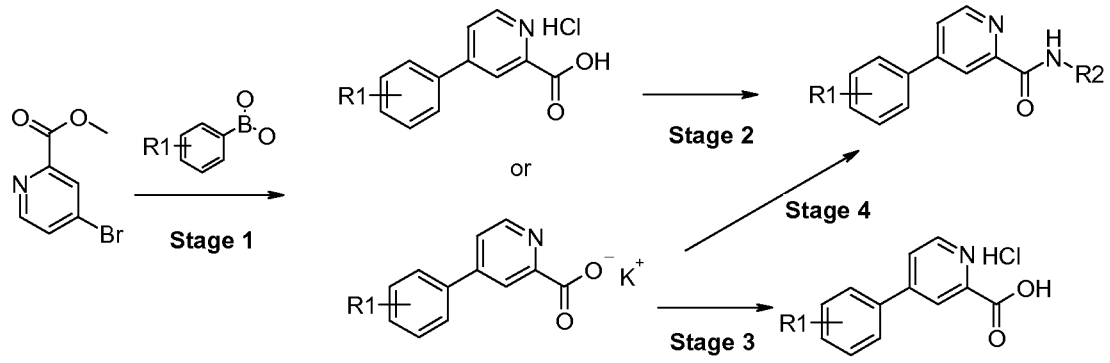
[00190] Referring to Reaction Scheme 6, Stage 1, to a stirred solution of 6-(3-chloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (1eq) or 6-(3,4-dichloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester in THF (20vol) was added dropwise a 1M NaOH solution. The mixture was stirred at ambient temperature and the resulting precipitate was filtered and washed with water/THF or with water then heptane to furnish the described salts.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	312.68	$[M+H]^+$= 291/293, 100% @ rt = 3.97 min
	383.81	$[M+H]^+$= 362/364, 100% @ rt = 2.55 min
	328.73	$[M+H]^+$= 307/309, 100% @ rt = 4.35 min

	307.67	[M+H]+= 286/288, 99% @ rt = 3.26 min
	385.8	[M-Na+2H]+ = 364/366 100% @ rt = 2.29 min
	328.69	[M+H]+ = 307/309, 87%@ rt = 3.37 min

Example 7

Reaction Scheme 7



[00191] Referring to Reaction Scheme 7, Stage 1, to a stirred suspension of 4-bromo-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (1eq) in 1,4-dioxane (20vol) was added the appropriate substituted phenyl boronic acid (1.1eq) and Pd(PPh3)4 (0.05eq). A 2M K2CO3 solution (7.5vol) was added and the reaction mixture was heated at 90oC with stirring for 16 hours under an atmosphere of N2. The reaction mixture was cooled to room temperature and the resulting precipitate was isolated by filtration to furnish the acid intermediate as the potassium salt, which was used without further purification in the stage. In the case of the 3-chlorophenyl analogue no precipitate was formed upon cooling, hence the solvent was removed in vacuo. The resulting residue was dissolved in EtOAc

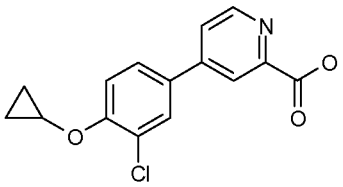
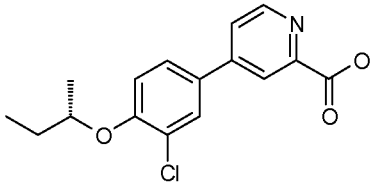
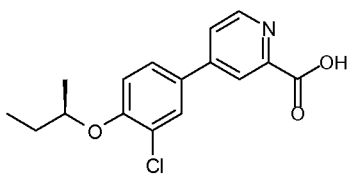
and water. Both phases were separated. EtOAc was removed in vacuo and the resulting residue was purified by flash column chromatography (eluent: [5:95] methanol:DCM) to furnish the desired 4-(3-chloro-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester. The aqueous phase was acidified and the resulting precipitate was isolated by filtration and used as such in stage 2. Further purification was carried out by prep HPLC to furnish the required 4-(3-chloro-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid.

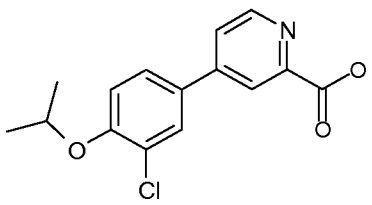
[00192] Referring to Reaction Scheme 7, Stage 2, the required amide analogues were prepared following the procedure described in method A from 4-(3-chloro-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid, hydrochloride salt and were purified by trituration in acetonitrile/water (1/1) or in water followed by heptane.

[00193] Referring to Reaction Scheme 7, Stage 3, the potassium salt isolated in stage 1 was suspended in HCl (2M) and stirred at ambient temperature for 2 hours. The solid was filtered and washed with water to furnish the desired target compound.

[00194] Referring to Reaction Scheme 7, Stage 4, the required amide analogues were prepared following the procedure described in method A from 4-(substituted-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid potassium salt and were purified by trituration in acetonitrile/water (1/1) or in water followed by heptane.

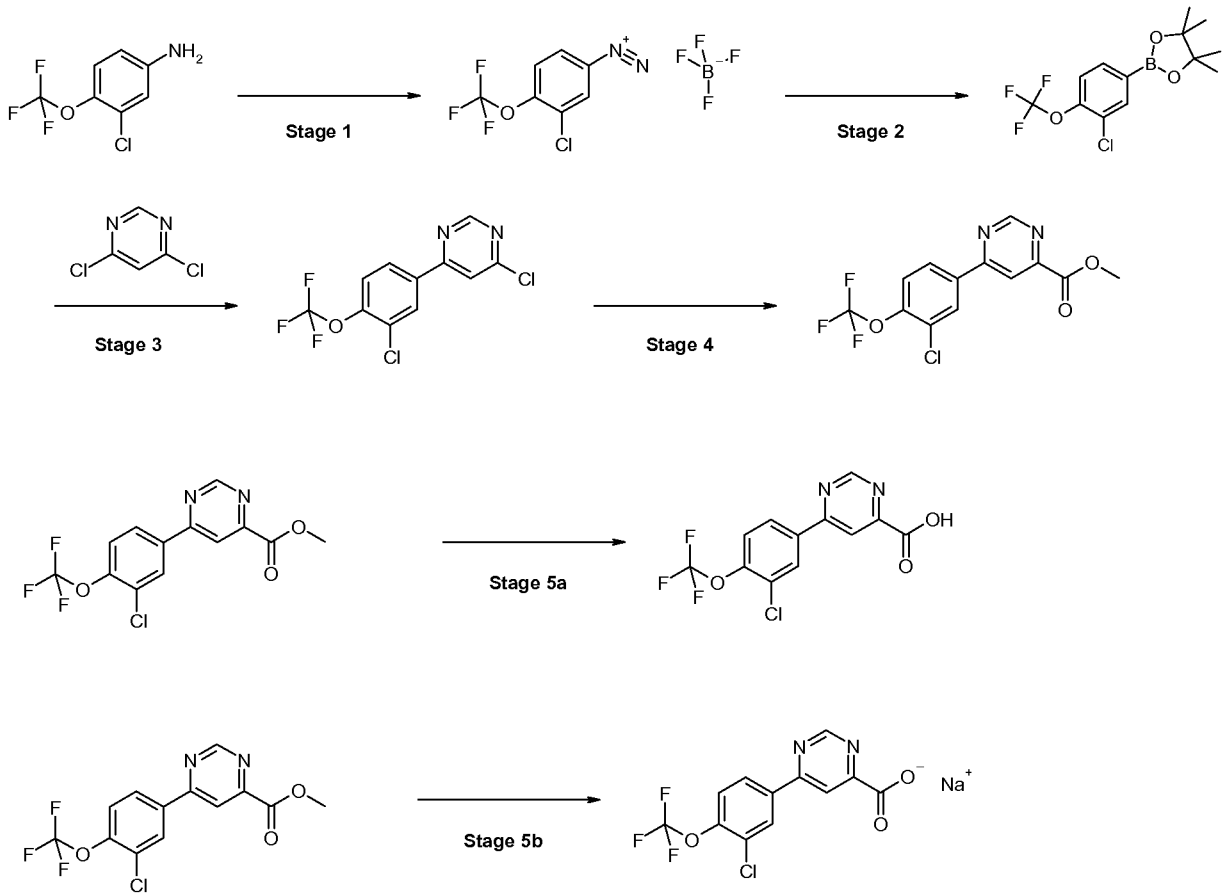
[00195] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	289.72	$[M+H]^+$= 290/292, 98% @ rt = 3.31 min
	305.76	$[M+H]^+$=306/308, 99% @ rt = 3.73 min
	305.76	$[M+H]^+$ 306/308, 99% @ rt = 3.71 min

	291.74	$[M+H]^+$=292/294, 100% @ rt = 3.44 min

Example 8

Reaction Scheme 8



[00196] Referring to Reaction Scheme 8, Stage 1 a solution of NaNO2 (2.4eq) in water (5vol) was slowly added over 30 min to a suspension of [3-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]amine (1eq) in (7vol) of 15% HCl at -5oC. The solid material was removed by filtration and a solution of NaBF4 (1.6eq) in water (4vol) was mixed with the filtrate. The resulting solid was collected by filtration, washed with minimum water and dried on a sinter funnel under vacuum for 1 hour. It was then dried in the vacuum oven at 40oC until constant weight to give the required product.

[00197] Referring to Reaction Scheme 8, Stage 2, 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)benzene-1-diazonium tetrafluoroboranide (1eq) was mixed with bis(pinacolato) diboron (1.05eq) in a flask cooled by an ice bath. MeOH (8vol) was added

and the mixture was de-gassed with nitrogen for 10 minutes before PdCl2(dppf)2.DCM (0.025eq) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight before analysis by LCMS. The reaction was evaporated to dryness, re-dissolved in DCM, dry loaded onto silica and purified by dry flash chromatography running a slow gradient from 0-20% EtOAc in heptane. Clean fractions were combined and evaporated to dryness to give the required product as an oil.

[00198] Referring to Reaction Scheme 8, Stage 3, 4,6-dichloropyrimidine (1eq) and 2-[3-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (0.7eq) were dissolved in dioxane (12vol) at room temperature and 2M potassium carbonate (2eq) was added. The solution was degassed with nitrogen for 5 minutes. Pd(PPh3)4 (0.05eq) was added and the reaction was stirred at 90oC for 2 hours before analysis by LCMS. The reaction was cooled to room temperature and the solvent was evaporated. DCM was added and the organic layer was washed with water, brine and dried using MgSO4. The solvent was evaporated to dryness to give an oil which was purified by dry-flash chromatography eluting with 0-6% EtOAc in heptane. The resulting oil was dried in the vacuum oven at 40oC to give the required product.

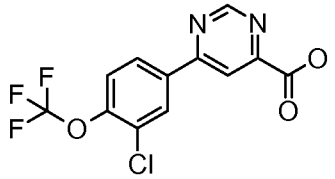
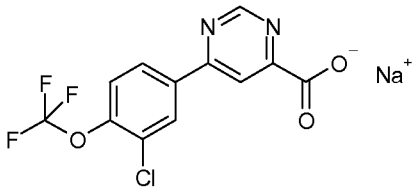
[00199] Referring to Reaction Scheme 8, Stage 4, 4-Chloro-6-(3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidine (1eq), and triethylamine (2eq) were dissolved in MeOH and degassed for 5 minutes with nitrogen. Pd(dppf)2Cl2.DCM (0.05eq) was added and the reaction was sealed inside a 500ml bomb. The bomb was charged with CO (5 bar) and heated at 50oC overnight before analysis by LCMS. The reaction was cooled to room temperature and the solvent evaporated. The residue was re-dissolved in EtOAc and washed with water, brine and dried using MgSO4. The solvent was evaporated and the resulting solid purified by dry flash chromatography eluting with 30-40% EtOAc in heptane to give the required product.

[00200] Referring to Reaction Scheme 8, Stage 5a, 6-(3-Chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester was dissolved in THF (16vol) and 2M NaOH (2eq) was added. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 17 hours. Water (32vol) was added and the mixture extracted with EtOAc (2 x 32vol). 2 M HCl (2eq) was added and the solution extracted with EtOAc (3 x 32vol). The combined organic layers were dried over MgSO4 and the solvent removed to dryness. The crude compound was re-crystallised from acetonitrile (20vol), filtered and

dried in a vacuum oven at 40oC to give the desired target 6-(3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid.

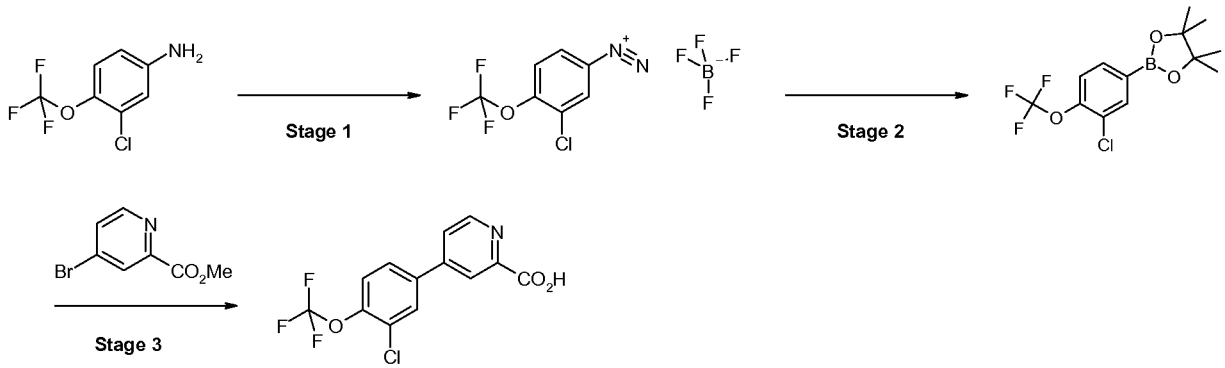
[00201] Referring to Reaction Scheme 8, Stage 5b, 6-(3-Chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester was dissolved in THF. 2M NaOH (2eq) was added and the reaction was stirred at room temperature for 12 hours before analysis by LCMS. The reaction was evaporated to dryness and the resulting solid was washed with water and diethyl ether. The solid was dried in a vacuum oven at 40oC to give the target compound 6-(3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid as a sodium salt.

[00202] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	318.64	$[M+H]^+$ = 319/321, 74% @ rt = 4.32 min
	340.62	$[M+H]^+$ = 319/321, 100% @ rt = 4.19 min

Example 9

Reaction Scheme 9



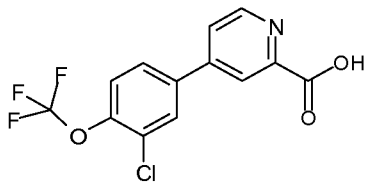
[00203] Referring to Reaction Scheme 9, Stage 1 a solution of NaNO2 (2.4eq) in water (5vol) was slowly added over 30 min to a suspension of [3-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl]amine (1eq) in (7vol) of 15% HCl at -5oC. The solid material

was removed by filtration and a solution of NaBF4 (1.6eq) in water (4vol) was mixed with the filtrate. The resulting solid was collected by filtration, washed with minimum water and dried on a sinter funnel under vacuum for 1 hour. It was then dried in the vacuum oven at 40oC until constant weight to give the required product.

[00204] Referring to Reaction Scheme 9, Stage 2, 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)benzene-1-diazonium tetrafluoroboranide (1eq) was mixed with bis(pinacolato) diboron (1.05eq) in a flask cooled by an ice bath. MeOH (8vol) was added and the mixture was de-gassed with nitrogen for 10 minutes before PdCl2(dppf)2.DCM (0.025eq) was added. The mixture was stirred at room temperature overnight before analysis by LCMS. The reaction was evaporated to dryness, re-dissolved in DCM, dry loaded onto silica and purified by dry flash chromatography running a slow gradient from 0-20% EtOAc in heptane. Clean fractions were combined and evaporated to dryness to give the required product as an oil.

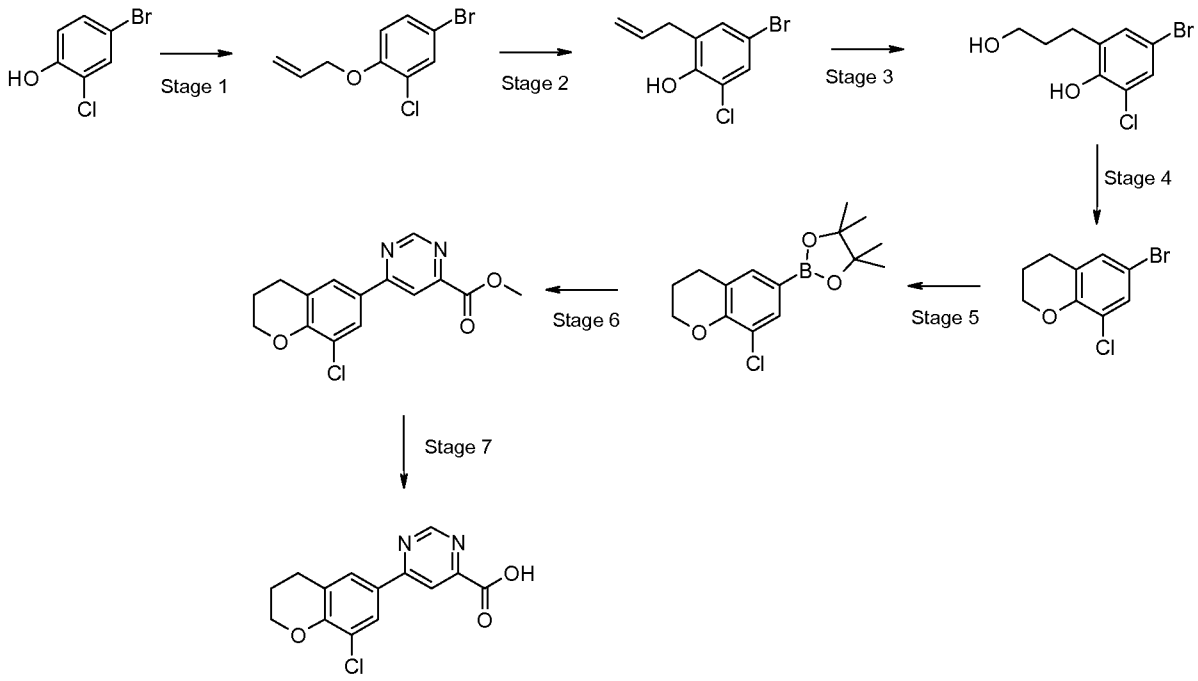
[00205] Referring to Reaction Scheme 9, Stage 3, to a stirred suspension of 4-bromo-pyridine-2-carboxylic acid methyl ester (1eq) in 1,4-dioxane (20vol) was added the appropriate substituted phenyl boronic acid (1.1eq) and Pd(PPh3)4 (0.05eq). A 2M K2CO3 solution (7.5vol) was added and the reaction mixture was heated at 90oC with stirring for 16 hours under an atmosphere of N2. The reaction mixture was cooled to room temperature and the resulting precipitate was isolated by filtration to furnish the acid product as the potassium salt which was suspended in HCl (2M) and stirred at ambient temperature for 2 hours. The solid was filtered and washed with water to furnish the desired target compound.

[00206] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	317.65	$[M+H]^+$=317, 100% @ rt = 3.76 min

Example 10

Reaction Scheme 10



[00207] Referring to Reaction Scheme 10, Stage 1. Sodium hydride (1.1eq) was added portion wise to a cool (0oC), stirred solution of 4-bromo-2-chlorophenol (1.0eq) in DMF (6vol) and the mixture stirred at this temperature under a nitrogen atmosphere for 30 minutes. After this time, 3-bromoprop-1-ene (1.1eq) was added dropwise and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature before being stirred at this temperature overnight. After this time, the reaction mixture was poured onto ice-water (10vol), the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x), the organic layers were combined, washed with brine (5vol), dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography (elution: 20% ethyl acetate, 80% heptane) to give the desired compound as a yellow gum.

[00208] Referring to Reaction Scheme 10, Stage 2. 1-Allyloxy-4-bromo-2-chloro benzene (1eq) was suspended in mesitylene (12vol) and the mixture heated to 160oC and stirred at this temperature overnight. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. The resulting residue was purified using a Biotage Isolera (340g silica column eluting with a gradient from heptane to 100% DCM) to give the desired compound as a yellow oil.

[00209] Referring to Reaction Scheme 10, Stage 3. Borane (1M solution in THF, 1eq) was added drop wise to a stirred solution of 2-allyl-4-bromo-6-chloro-phenol (1eq) in THF (10vol) and the reaction mixture was stirred at room temperature under a nitrogen

atmosphere for 4 hours. After this time, the reaction mixture was quenched by the sequential addition of water (1eq), NaOH (1eq) and hydrogen peroxide (1eq) and the mixture stirred at room temperature for a further 2 hours. The resulting mixture was partitioned between diethyl ether (5vol) and water (5vol). The organic layer was separated, washed with brine (2vol), dried (MgSO4), filtered and to give the desired compound as a colourless gum.

[00210] Referring to Reaction Scheme 10, Stage 3. Diethyl diazene-1,2-dicarboxylate (1eq) was added dropwise to a stirred solution of triphenyl phospane (1eq) and 4-bromo-2-chloro-6-(3-hydroxy-propyl)-phenol (1eq) and the reaction mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere overnight After this time, the reaction mixture was concentrated and purified using a Biotage Isolera (50g silica column eluting with a gradient from 0% heptane to 20% ethyl acetate / 80% heptane) to give the desired compound as a pale yellow oil.

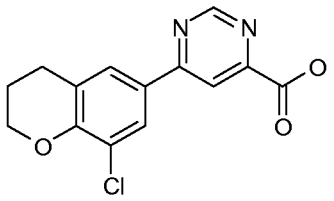
[00211] Referring to Reaction Scheme 10, Stage 4. Bis-pinacol borane (1.5eq) was added in one portion to a cool (0oC), stirred solution of 6-bromo-8-chloro-chroman (1.0eq) and potassium acetate (3.5eq) in DMSO (5vol). The mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, after which time Pd(dppf)2Cl2 (0.1eq) was added in one portion, the mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred at this temperature under a nitrogen atmosphere for 1 hour. After this time the inorganic precipitate was removed by filtration and the filtrate was concentrated. The resulting residue was purified using a Biotage Isolera (50g silica column eluting with a gradient from 0% heptane to 40% DCM / 60% heptane) to give the desired compound as a pale yellow oil.

[00212] Referring to Reaction Scheme 10, Stage 5. Tripotassium phosphate (2eq) was added in one portion to a stirred solution of 8-chloro-6-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-chroman (1eq) and methyl 4-bromopyridine-2-carboxylate (2eq) in DMF (10vol). The mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, after which time Pd(dppf)2Cl2 (0.2eq) was added in one portion, the mixture was then heated to 60oC and stirred at this temperature for 16 hours under a nitrogen atmosphere. After this time the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (5vol) and water (5vol). The organic layer was separated, washed sequentially with water (5vol) then brine (5vol) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified using a Biotage Isolera (100g silica

column eluting with a gradient from 0% heptane to 80% DCM / 20% heptane) to give the desired compound as a white solid.

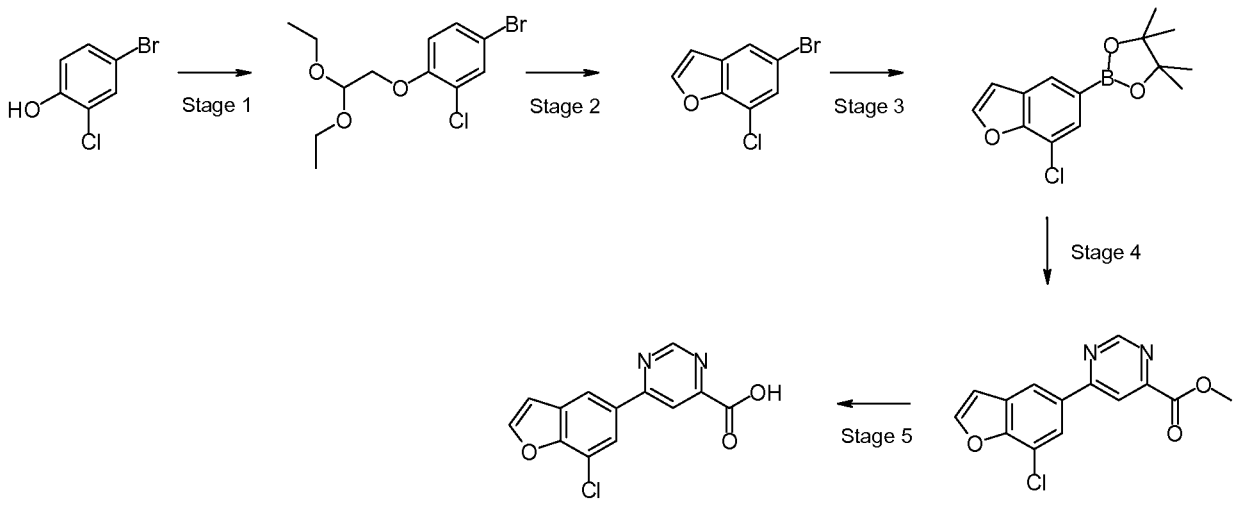
[00213] Referring to Reaction Scheme 10, Stage 5. 2M NaOH (4eq) was added in one portion to a stirred solution of 6-(8-chloro-chroman-6-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (1eq) in ethanol (1vol) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After this time the reaction mixture was diluted with water and the ethanol removed under reduced pressure. The remaining solution was acidifed to pH 1 with 1M HCl and the resulting precipitate was collected by filtration, washed with water (5vol) and TBME (5vol) and dried in a vacuum oven at 40oC overnight to afford the desired compound as a white solid.

[00214] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	290.71	[M+H]+= 291, 100% @ rt = 3.71 min

Example 11

Reaction Scheme 11



[00215] Referring to Reaction Scheme 11, Stage 1. Potassium carbonate (2eq) was added portion wise to a stirred solution of 4-bromo-2-chlorophenol (1eq) and

bromoacetaldehyde diethyl acetal (1.5eq) in DMF (6vol) and the mixture was heated to 140oC and heated at this temperature under a nitrogen atmosphere for 3 hours. After this time the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. The resulting residue was partitioned between ethyl acetate (20vol) and water (5vol), the organic layer was separated, dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified using a Biotage Isolera (340g silica column eluting with a gradient from 0% DCM to 60% DCM / 40% heptane) to afford the desired compound as a colourless oil.

[00216] Referring to Reaction Scheme 11, Stage 2. 4-Bromo-2-chloro-1-(2,2-diethoxy-ethoxy)-benzene (1eq) was added portion wise as a solution in toluene (5vol) to polyphosphonic acid (8eq)) at 0oC. The resulting suspension was allowed to warm to room temperature before being heated to reflux and stirred for 1 hour. After this time the mixture was cooled to room temperature and partitioned between water (10vol) and ethyl acetate (30vol). The resulting residue was partitioned between ethyl acetate (30vol) and water (5vol), the organic layer was separated, dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified using a Biotage Isolera (340g silica column eluting with 100% heptane) to afford the desired compound as a white solid.

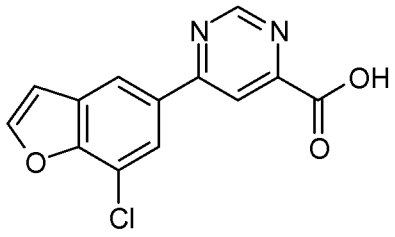
[00217] Referring to Reaction Scheme 11, Stage 3. Potassium acetate (3eq) was added in one portion to a stirred solution of 5-bromo-7-chloro-benzofuran (1eq) and bis-pinacol borane (1.1eq) in DMF (3vol). The mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, after which time Pd(dppf)2Cl2 (0.3eq) was added in one portion, the mixture was then heated to 80oC and stirred at this temperature for 18 hours under a nitrogen atmosphere. After this time the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (20vol) and water (10vol). The biphasic suspension was filtered through glass fiber filter paper and the organic layer was separated, washed sequentially with water (3 x) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified purified using a Biotage Isolera (100g silica column eluting with 100% heptane to 50% DCM / 50% heptane) to afford the desired compound as a white solid.

[00218] Referring to Reaction Scheme 11, Stage 4. Tripotassium phosphate (1.4eq) was added in one portion to a stirred solution of, 7-chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-benzofuran (1eq) and methyl 6-chloropyrimidine-4-carboxylate (2eq) in DMF (4vol). The mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, after which time Pd(dppf)2Cl2 (0.2eq) was added in one portion, the mixture was then heated to 60oC

and stirred at this temperature for 16 hours under a nitrogen atmosphere. After this time the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (20vol) and water (10vol). The organic layer was separated, washed sequentially with water (10vol) then brine (10vol) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified purified using a Biotage Isolera (50g silica column eluting with 100% heptane to 20% ethyl acetate / 50% heptane) to afford the desired compound as a white solid.

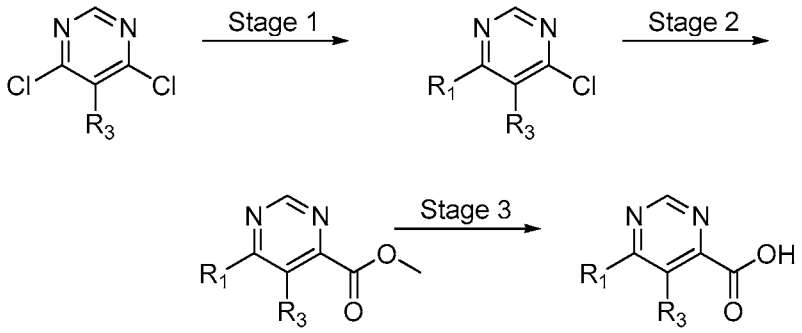
[00219] Referring to Reaction Scheme 11, Stage 5. NaOH (1.5eq) was added in one portion to a stirred solution of 6-(7-chloro-benzofuran-5-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (1.0eq) in THF (8vol) and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. After this time, the resulting precipitate was collected by filtration, washed with water (1vol) and DCM (2vol) before being dried under vacuum. This solid was then suspended in HCl (2M solution, 6vol) and acetonitrile (6vol), heated to 80oC until complete dissolution then cooled to room temperature. The acetonitrile was removed under reduced pressure and the solid precipitate was collected by filtration, washed with water (1vol) before being dried in a vacuum over overnight to give the hydrochloride salt of the desired compound as a white solid.

[00220] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	274.67	[M+H]+=275/277, 98% @ rt = 3.70 min

Example 12

Reaction Scheme 12



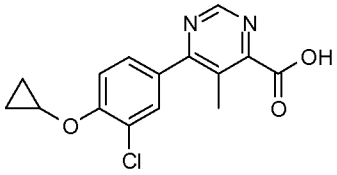
[00221] Referring to Reaction Scheme 12, Stage 1. Potassium carbonate (2M solution, 52.0ml, 104.0mmol) was added in one portion to a stirred solution of 3,4-dichlorophenyl boronic acid (6.9g, 37.0mmol) and 4,6-dichloro-5-methyl pyrimidine (8.5g, 52.0mmol) in dioxane (150ml). The mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, after which time palladium tetrakis triphenylphosphine (3.0g, 3.0mmol) was added in one portion, the mixture was then heated to 90oC and stirred at this temperature for 16 hours under a nitrogen atmosphere. After this time the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. The resulting residue was dissolved in DCM (500ml), washed sequentially with water (500ml) then brine (500ml) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography (elution: 6% EtOAc, 94% Heptane) to give the desired compound (6.05g, 42% yield) as a white solid. δH (500 MHz, DMSO) 8.91 - 9.00 (1 H, m) 7.88 - 7.96 (1 H, m) 7.76 - 7.88 (1 H, m) 7.58 - 7.69 (1 H, m) 2.36 (3 H, s). Tr = 2.30 min m/z (ES+) (M+H+) 275, 277.

[00222] Referring to Reaction Scheme 12, Stage 2. Triethylamine (6.1ml, 44.0mmol) was added in one portion to a calorimeter containing a stirred solution of 4-chloro-6-(3,4-dichloro-phenyl)-5-methyl-pyrimidine (5.95g, 22.0mmol) in methanol (80ml). The mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, after which time Pd(dppf)2Cl2 (0.9g, 1.0mmol) was added in one portion, the calorimeter was sealed, pressurised with carbon monoxide (5 bar) and was heated to 50oC overnight. After this time the reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with methanol and concentrated. The resulting residue was dissolved in DCM (300ml) and washed sequentially with water (250ml) and brine (250ml). The organic layer was separated, dried (MgSO4), filtered, concentrated and the resulting residue purified by flash column chromatography (elution: 40% EtOAc, 60% heptane) to give the desired compound (5.2g,

80% yield) as a white solid. δH (500 MHz, DMSO) 9.19 (1 H, s) 7.92 - 7.97 (1 H, m) 7.79 - 7.85 (1 H, m) 7.63 - 7.70 (1 H, m) 3.95 (3 H, s) 2.30 - 2.42 (3 H, m). Tr = 2.10 min m/z (ES+) (M+H+) 297, 299.

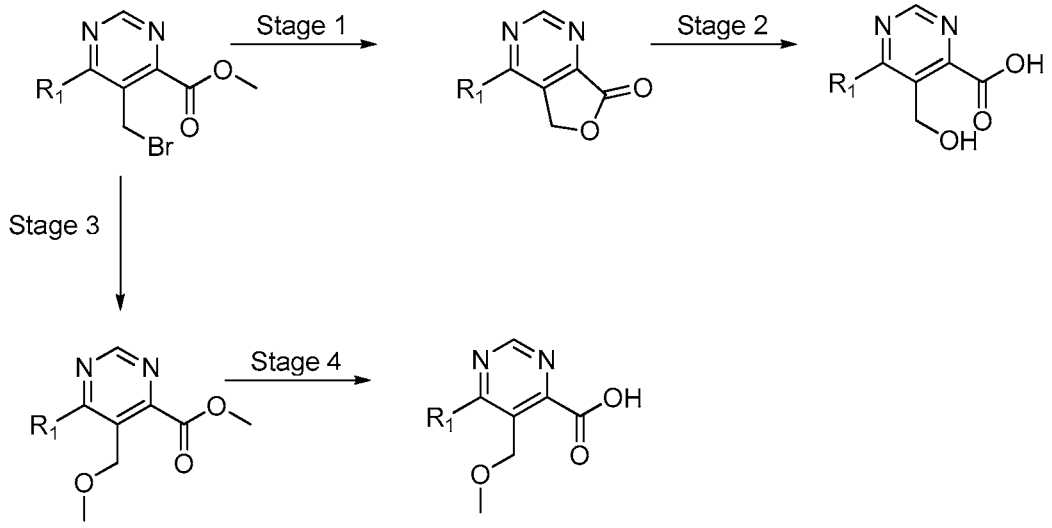
[00223] Referring to Reaction Scheme 12, Stage 3. NaOH (2M solution, 1.1ml, 2.0mmol) was added in one portion to a stirred solution of 6-(3,4-dichloro-phenyl)-5-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (0.32g, 1.0mmol) in THF (10ml) and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. After this time, the resulting precipitate was collected by filtration, washed with water (1ml) and DCM (20ml) before being dried under vacuum. This solid was then suspended in HCl (2M solution, 60ml) and acetonitrile (60ml), heated to 80oC until complete dissolution then cooled to room temperature. The acetonitrile was removed under reduced pressure and the solid precipitate was collected by filtration, washed with water (10ml) before being dried in a vacuum over overnight to give the hydrochloride salt of the desired compound (0.22g, 75% yield) as a white solid.

[00224] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	304.72	[M+H]+= 305/307, 100% @ rt = 3.64 min

Example 13

Reaction Scheme 13



[00225] Referring to Reaction Scheme 13, Stage 1. Sodium bicarbonate (0.46g, 5.0mmol) was added in one portion to a stirred solution of 5-bromomethyl-6-(3,4-dichloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (0.24g, 0.64mmol) in DMSO (5ml), and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 20 hours. After this time the mixture was partitioned between ethyl acetate (20ml) and water (20ml), the organic layer was separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (2 x 20ml). The organic layers were combined, dried (MgSO4), filtered, concentrated and the resulting residue was triturated with diethyl ether. The resulting precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to give the desired compound (0.08g, 45% yield) as an orange solid.

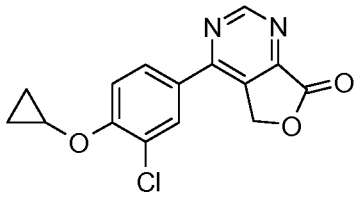
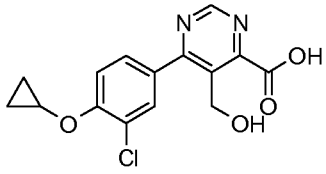
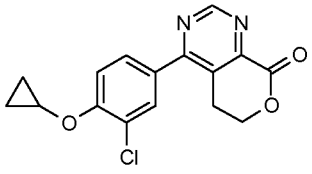
[00226] Referring to Reaction Scheme 13, Stage 2. Sodium methoxide (0.02g, 0.36mmol) was added in one portion to a stirred solution of 4-(3,4-dichloro-phenyl)-5H-furo[3,4-d]pyrimidin-7-one (0.05g, 0.18mmol) in methanol (5ml), and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 20 hours. After this time, sodium hydroxide (2M solution, 0.05ml, 0.89mmol) was added and the mixture was heated to 70oC and stirred at this temperature for a further 4 hours. After this time the reaction mixture was cooled to room temperature and the resulting precipitate was collected by filtration, washed with methanol (5ml) and dried under vacuum to give the desired compound (0.01g, 5% yield) as an off-white solid.

[00227] Referring to Reaction Scheme 13, Stage 3. Sodium methoxide (0.03g, 0.53mmol) was added in one portion to a stirred solution of 5-bromomethyl-6-(3,4-dichloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester (0.1g, 0.26mmol) in methanol

(5ml), and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 20 hours. After this time the mixture was concentrated and the resulting residue taken up in DCM (10ml). The solution was washed consecutively with water (2 x 50ml) and brine (2 x 50ml), before being separated, dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography (elution: 100% DCM to 99% DCM: 1% Methanol) to give the desired compound (0.02g, 20% yield) as a white solid. Tr = 2.11 min m/z (ES+) (M+H+) 327, 329.

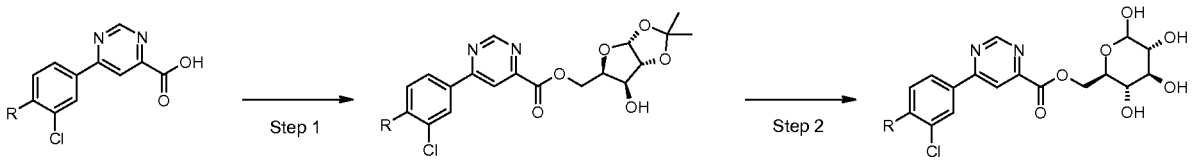
[00228] Referring to Reaction Scheme 13, Stage 4. Sodium hydroxide (0.05ml, 0.1mmol) was added in one portion to a stirred solution of methyl 6-(3,4-dichlorophenyl)-5-(methoxymethyl)pyrimidine-4-carboxylate (0.1g, 0.26mmol) in THF (5ml) and the mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 20 hours. After this time the resulting precipitate was collected by filtration, washed with water (1ml) and dried under vaccuum to give the desired compound (0.004g, 15% yield) as a white solid.

[00229] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	302.72	[M+H]+ = 303/305, 100%@ rt = 4.20 min
	320.72	[M+H]+ = 321/323, 100%@ rt = 3.29 min
	316.75	[M+H]+ = 317/319, 100%@ rt = 3.89 min

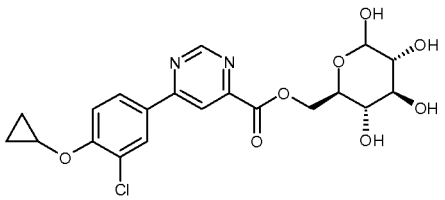
Example 14

Reaction Scheme 14



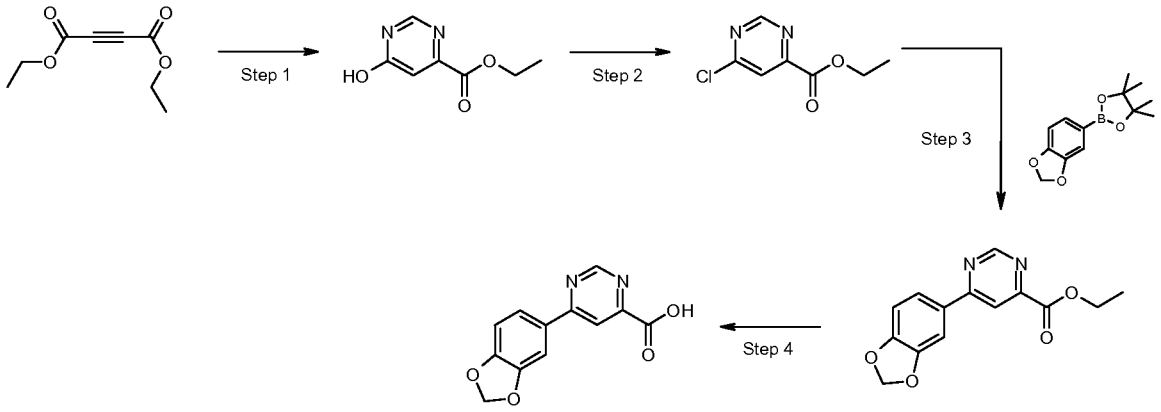
[00230] Referring to Reaction Scheme 14, Stage 1. 2,2-Dimethylpropanoyl chloride (0.07ml, 0.53mmol) was added dropwise to a stirred solution of 6-(3-chloro-4-cyclopropoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid (0.15g, 0.48mmol) in THF (10ml) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After this time the mixture was added portion wise to a solution of (1R)-1-[(3aR,5R,6S,6aR)-6-hydroxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-2H-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl]ethane-1,2-diol (0.32g, 1.44mmol) in pyridine (10ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 18 hours. The resulting mixture was concentrated and the residue partitioned between DCM (50ml) and water (20ml). The organic layer was separated, dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was then purified by flash column chromatography (elution: 100% ethyl acetate) to give the desired compound (0.095g, 34% yield) as a colourless oil. Tr = 1.95 min m/z (ES+) (M+H+) 493.

[00231] Referring to Reaction Scheme 14, Stage 2. 4M HCl in dioxane solution (5ml) was added in one portion to a stirred solution of 6-(3-chloro-4-cyclopropoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid 6-hydroxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-5-ylmethyl ester (0.095g, 0.19mmol) in dioxane (2ml) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The resulting mixture was concentrated and the resulting residue was then purified by prep HPLC to give the title compound (0.01g, 13% yield) as a colourless glass.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	452.85	[M+Na]+ = 475.0 @ rt = 3.36+3.41min

Example 15

Reaction Scheme 15



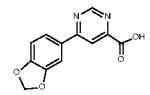
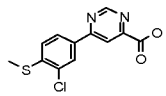
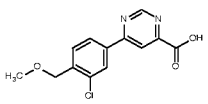
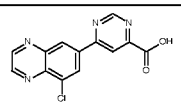
[00232] Referring to Reaction Scheme 15, Stage 1. Triethylamine (19.01ml, 146.92mmol) was added dropwise to a solution of diethyl but-2-ynedioate (25.0 g, 146.92 mmol) and formamidine hydrochloride (11.83 g, 146.92 mmol) in acetonitrile (500 mL). The resulting red solution was heated at 80oC for 2.5 hours. After this time the reaction mixture was cooled to 5oC using a saturated NaCl/ice bath and the reaction was stirred at this temperature for 25 minutes. After this time the resulting solid precipitate was collected under suction and dried on a sinter funnel for 30 minutess under vacuum at room temperature before drying in the vacuum oven at room temperature for 3 hours to give the desired compound (21.3 g, 86% yield) as a pale brown solid. Tr = 0.85 min (3.5 minute method) m/z (ES+) (M+H+) 169.

[00233] Referring to Reaction Scheme 15, Stage 2. Ethyl 6-hydroxypyrimidine-4-carboxylate (21.3 g, 126.67 mmol) was dissolved in dry DMF (100 mL) in a 2 neck flask. The flask was purged with a stream of nitrogen while cooling in an ice bath for 10 minutes. After this time, thionyl chloride (15.6 mL, 215.6 mmol) was added dropwise over 20 minutes, before being warmed to room temperature and stirred under a nitrogen atmosphere for 2 hours. After this time, the reaction mixture was carefully poured onto ~100 mL ice water. TBME (100 mL) was added, the organic layer was separated and the aqueous extracted with further TBME (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed consecutively with water (2 x 100 mL), and brine (100 mL) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated to give the desired compound (8.8 g, 37% yield) as a light orange powder. δH (500 MHz, DMSO) 9.23 (d, J=0.95 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 4.39 (q, J=7.09 Hz, 2 H), 1.34 (t, J=7.17 Hz, 3 H). Tr = 1.43 min (3.5 minute method) m/z (ES+) (M+H+) 187.

[00234] Referring to Reaction Scheme 15, Stage 3. Tripotassium phosphate (1.12 g, 5.63 mmol) was added in one portion to a stirred solution of 2-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (0.93 g, 3.75 mmol) and ethyl 6-chloropyridine-4-carboxylate (0.7 g, 3.75 mmol) in DMF (20 mL). The mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, after which time Pd(dppf)2Cl2 (0.14 g, 0.19 mmol) was added in one portion, the mixture was then heated to 80oC and stirred at this temperature for 16 hours under a nitrogen atmosphere. After this time the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (200mL) and water (100mL). The organic layer was separated, washed sequentially with water (100mL) then brine (100mL) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting brown solid was purified by flash column chromatography (elution: 40% EtOAc, 60% Heptane) to give the desired compound (0.31 g, 31% yield) as a white solid. Tr = 1.87 min m/z (ES+) (M+H+) 273.

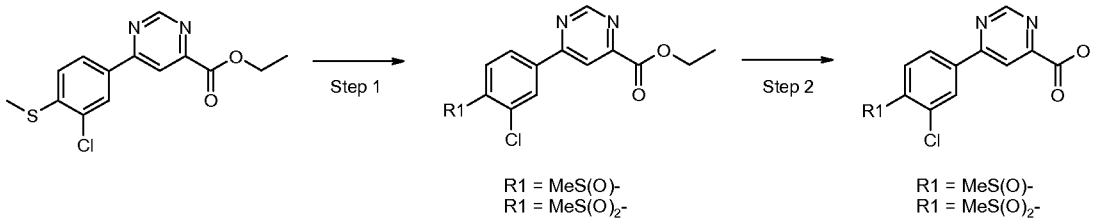
[00235] Referring to Reaction Scheme 15, Stage 4. NaOH (2M solution, 0.63 mL, 1.27 mmol) was added in one portion to a stirred solution of ethyl 6-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylate (0.31 g, 1.15 mmol) in THF (10mL) and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours before being heated to reflux for 2 hours. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and the resulting precipitate was collected by filtration, washed with THF (20 mL) before being dried under vacuum to give the desired compound (0.17g, 56% yield, >99% purity) as a white solid.

[00236] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	244.04	[M+H]+= 245/247, 99% @ rt = 3.08 min
	280.73	[M+H]+= 281/283, 99% @ rt = 2.61 min
	278.04	[M+H]+= 279/281, 100% @ rt = 3.65 min
	286.2	[M+H]+= 287/289, 100% @ rt = 3.03 min

Example 16

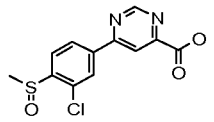
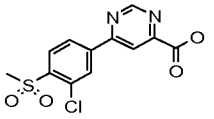
Reaction Scheme 16



[00237] Referring to Reaction Scheme 16, Stage 1. A solution of oxone (0.25 g, 0.40 mmol) in water (12 mL) was added portion wise over 15 minutes to a stirred solution of ethyl 6-[3-chloro-4-(methylsulfanyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylate (0.25 g, 81 mmol) in acetone (12 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere for 18 hours. After this time, the reaction was partitioned between water (20 mL) and ethyl acetate (50 mL). The organic layer was separated, and the aqueous further extracted with ethyl acetate (2 x 50 mL). The combined organic extracts were then dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified on a Biotage isolera (15% ethyl acetate, 90% heptanes to 100 % ethyl acetate) to give the desired compound (0.2 g, 76% yield) as a white solid. δH (500 MHz, DMSO-d6) 9.48 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.22 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 1.64, 8.22 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.58 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.21 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.11 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.11 Hz, 3H). Tr = 1.64 min m/z (ES+) (M+H+) 325, 327.

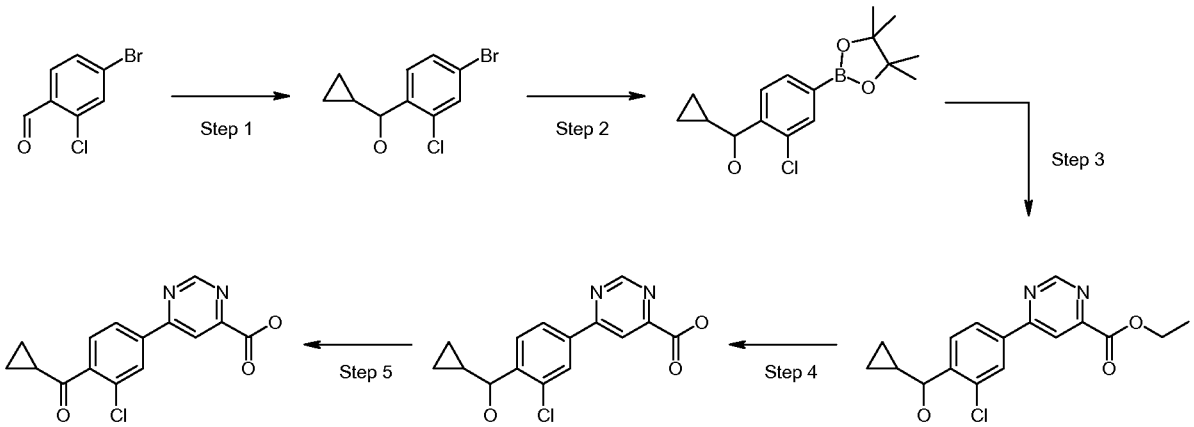
[00238] Referring to Reaction Scheme 16, Stage 2. NaOH (2M solution, 0.33 mL, 0.66 mmol) was added in one portion to a stirred solution of ethyl 6-(3-chloro-4-methanesulfinylphenyl)pyrimidine-4-carboxylate (0.19 g, 0.61 mmol) in THF (30mL) and the mixture was stirred at room temperature for 7 hours. After this time, the resulting precipitate was collected by filtration, washed with THF (10 mL) before being dried under vacuum to give the desired compound (0.17g, 84% yield, >99% purity) as a white solid.

[00239] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	296.73	[M+H]+=297/299 98.9% @ rt = 2.83min
	312.73	[M+H]+ = 313/315 100% @ rt = 2.92 min

Example 17

Reaction Scheme 17



[00240] Referring to Reaction Scheme 17, Stage 1. Cyclopropylmagnesium bromide (0.5M solution in THF, 100.0mL, 50.0mmol) was added portion wise over 1 hour to a cold (-78oC), stirred solution of 4-bromo-2-chlorobenzaldehyde (5.5g, 25.0mmol) in THF (100mL) and the mixture was stirred for 1 hour before being allowed to warm to room temperature and stirred for a further 18 hours. After this time, the reaction was quenched by the addition of saturated ammonium chloride (100mL) and the mixture extracted with ethyl acetate (3 x 100mL). The combined organic extracts were combined, washed with water (100mL) and brine (100mL) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography (elution: 10% ethyl acetate, 90% heptanes) to give the desired compound (5.05g, 77% yield) as a pale yellow oil. δH (500 MHz, DMSO) 7.66 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 2 H) 5.43 (br. s., 1 H) 4.59 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 1.04 - 1.15 (m, 1 H) 0.29 - 0.46 (m, 4 H).

[00241] Referring to Reaction Scheme 17, Stage 2. Potassium acetate (3.72g, 40.0mmol) was added in one portion to a stirred solution of (4-bromo-2-

chlorophenyl)(cyclopropyl)methanol (3.3g, 1.3mmol) and bis-pinacol borane (3.85g, 1.5mmol) in DMSO (35mL). The mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, after which time Pd(dppf)2Cl2 (0.46g, 0.6mmol) was added in one portion, the mixture was then heated to 80oC and stirred at this temperature for 16 hours under a nitrogen atmosphere. After this time the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (100mL) and water (50mL). The biphasic suspension was filtered through glass fiber filter paper and the organic layer was separated, washed sequentially with water (3 x 100mL) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography (elution: 80% heptane, 20% DCM and 2mL of triethylamine) to give the desired compound (3.5g, 90% yield) as a colourless oil. δH (500 MHz, DMSO) 7.61 (s, 2 H) 7.56 (s, 1 H) 5.39 (d, J=4.41 Hz, 1 H) 4.66 (t, J=5.20 Hz, 1 H) 1.24 - 1.36 (m, 12 H) 1.05 - 1.12 (m, 1 H) 0.24 - 0.47 (m, 4 H).

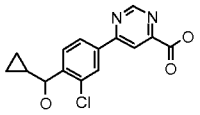
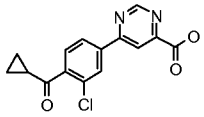
[00242] Referring to Reaction Scheme 17, Stage 3. Tripotassium phosphate (1.03g, 4.8mmol) was added in one portion to a stirred solution of [2-chloro-4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl](cyclopropyl)methanol (1.0g, 3.2mmol) and ethyl 6-chloropyrimidine-4-carboxylate (0.73g, 3.89mmol) in DMF (20mL). The mixture was degassed with nitrogen for 5 minutes, after which time Pd(dppf)2Cl2 (0.13g, 0.16mmol) was added in one portion, the mixture was then heated to 60oC and stirred at this temperature for 16 hours under a nitrogen atmosphere. After this time the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (100mL) and water (50mL). The organic layer was separated, washed sequentially with water (50mL) then brine (50mL) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting red gum was purified by flash column chromatography (elution: 40% EtOAc, 60% Heptane) to give the desired compound (0.74g, 65% yield) as a colourless oil. δH (500 MHz, DMSO) 9.42 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 8.57 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 8.22 - 8.36 (m, 2 H) 7.79 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 5.52 (br. s., 1 H) 4.72 (d, J=5.99 Hz, 1 H) 4.43 (q, J=7.09 Hz, 2 H) 1.38 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 1.15 - 1.22 (m, 1 H) 0.29 - 0.53 (m, 4 H). Tr = 2.27 min m/z (ES+) (M+H+) 321.

[00243] Referring to Reaction Scheme 17, Stage 4. NaOH (2M solution, 0.24mL, 0.48mmol) was added in one portion to a stirred solution of ethyl 6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylate (0.16g, 0.48mmol) in THF (2mL) and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. After this time,

the resulting precipitate was collected by filtration, washed with water (1mL) and DCM (20mL) before being dried under vacuum to give the desired compound (0.065g, 41% yield) as a white solid.

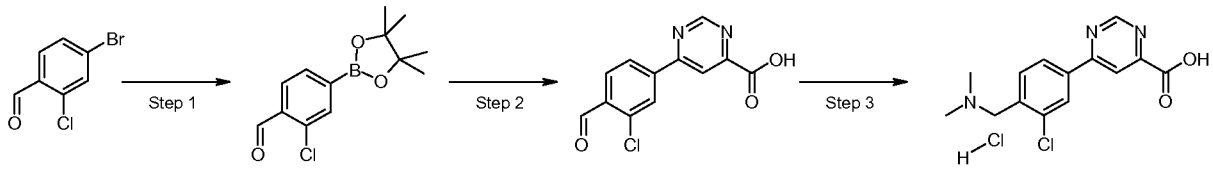
[00244] Referring to Reaction Scheme 17, Stage 5. Dess-Martin Periodinane (0.36g, 1.08mmol) was added portion wise to a cooled (0oC), stirred solution of 6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid (0.36g, 1.08mmol) in DCM (3mL) and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. After this time, the mixture was partitioned between DCM (20mL) and saturated sodium bicarbonate (20mL). The organic layer was separated, washed with water (100mL) and brine (50mL) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography (elution: 20% ethyl acetate, 80% heptanes) to give the desired compound (0.26g, 74% yield) as a white solid.

[00245] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	304.74	[M+H]+ = 305/307, 98%@ rt = 3.25 min
	302.72	[M+H]+ = 303/305, 100%@ rt = 3.54 min

Example 18

Reaction Scheme 18



[00246] Referring to Reaction Scheme 18, Stage 1. To a stirred solution of 4-bromo-2-chlorobenzaldehyde (0.51 g, 2.32 mmol) in a mixture of dry dioxane (2.5 mL) and dry DMF (0.60 mL) was added 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (0.64 g, 2.52 mmol) and potassium acetate (0.7 g, 7.13 mmol). The mixture was degassed and then 1,1'-bis(diphenylphosphanyl)ferrocene - dichloropalladium (1:1) (0.08 g, 0.11 mmol) was added. The mixture was further

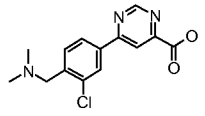
degassed before heating to 80°C for 3 hours under an atmosphere of nitrogen gas. To the cooled reaction mixture was added water (30 mL) and EtOAc (15 mL); the organic layer was then washed with a 3:1 mixture of water and brine (2 x 40 mL), brine (5 mL), dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was then absorbed onto silica gel (1.6 g) and purified by dry flash chromatography (0-20% EtOAc in heptane) to give the desired compound (0.25 g, 37% yield @ 90% NMR purity) as a white partial solid. Tr = 1.46 min (63%) & 2.45 min (30%) m/z (ES+) (M+H+) no ionisation.

[00247] Referring to Reaction Scheme 18, Stage 2. To a degassed stirred solution of ethyl 6-chloropyrimidine-4-carboxylate (0.17 g, 0.9 mmol) and 2-chloro-4-(tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyde (0.22 g, 0.81 mmol) in dioxane (2.5 mL) was added 2M K2CO3 (1.25 mL). Pd(PPh3)4 (57 mg, 0.05 mmol) was then added and the reaction mixture was further degassed before heating to 90°C under an atmosphere of nitrogen gas for 2 hours. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. Water (5 mL) was then added and the solid filtered, washed with water (2 mL), acetone (3 x 2 mL) and dried under vacuum. The solid was suspended in a mixture of EtOAc (30 mL) and 1N HCl (10 mL) and then heated to achieve partial solution. The cooled two-phase system was then sonicated to achieve full dissolution. The aqueous layer was re-extracted with EtOAc (10 mL); the combined organics were washed with brine (5 mL), dried (MgSO4), filtered and concentrated to give the desired compound (0.1 g, 42% yield @ 85% purity) as a beige solid. Tr = 1.58 min m/z (ES+) (M+H+) 263/265.

[00248] Referring to Reaction Scheme 18, Stage 3. To a stirred suspension of 6-(3-chloro-4-formylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid (93 mg, 0.35 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) was added dimethylamine (2M solution in THF, 0.53 mL) at room temperature followed by molecular sieves and sodium triacetoxyborohydride (125 mg, 0.59 mmol). After 1.5 hours, acetic acid (31 µl, 0.54 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature for 2.5 days. Further dimethylamine (2M solution in THF, 1.0 mL) and sodium triacetoxyborohydride (130mg) were added and the mixture stirred for 6h before a further amount of dimethylamine (2M in THF, 1.0 mL), sodium triacetoxyborohydride (130 mg) and AcOH (62 L). The mixture was then stirred for 18 hours. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated. A solution of 1:1 (v/v) MeCN:water (0.5 mL) was added to the resulting residue and then concentrated HCl (0.5 mL) was added dropwise. The crude product dissolved and was purified by

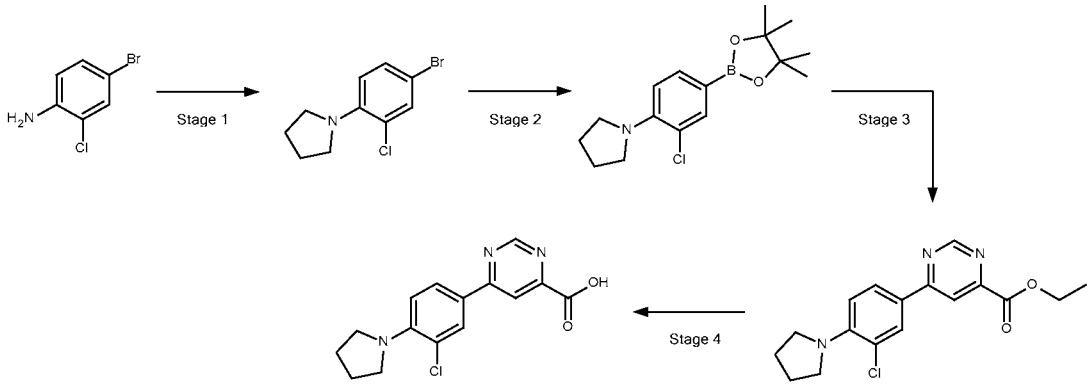
preparative HPLC (acetonitrile and water) to give 14 mg of an off-white solid. The solid was further purified by sonication in TBME (1 mL) and collected by filtration. The solid was washed with TBME (4 x 1mL) and dried to give the desired compound (7.8 mg, 7.9% yield @ 95% purity) as a off-white solid.

[00249] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	291.74	[M+H]+= 292/294,100% @ rt = 2.00 min

Example 19

Reaction Scheme 19



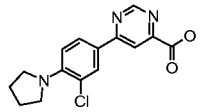
[00250] Referring to Reaction Scheme 19, Stage 1. 4-Bromo-2-chloroaniline (2.0 g, 9.69 mmol), 1,4-dibromobutane (2.31 ml, 19.4 mmol), potassium carbonate (2.68 g, 19.4 mmol), water (25 mL) and dioxane (10 mL) were heated to 100oC overnight with vigorous stirring. The reaction mixture was allowed to cool then extracted with EtOAc (2 x 25 mL). The combined organics were washed with brine (15 mL), dried (MgSO4), filtered and concentrated to give an orange oil. Column chromatography (Elution: 0-20% EtOAc-heptane) afforded the desired compound (1.16 g, 45% yield) as a yellow oil. δH (500 MHz, DMSO-d6) 7.48 (d, J = 2.36 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.36, 8.83 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 3.29 - 3.33 (m, 4H), 1.87 (td, J = 3.43, 6.38 Hz, 4H); Tr (3 min) = 2.68 min m/z (ES+) (M+H)+ 260, 262.

[00251] Referring to Reaction Scheme 19, Stage 2. Potassium acetate (1.31 g, 13.4 mmol), bis(pinacolato)diboron (1.36 g, 5.32 mmol) and 1-(4-bromo-2-

chlorophenyl)pyrrolidine (1.16 g, 4.45 mmol) were suspended in DMSO (15 mL). The solution was degassed with N2 for 5 min. PdCl2(dppf) (0.16 g, 0.22 mmol) was added and the reaction mixture was heated to 80 oC for 3 h. The reaction was cooled to rt. Water (30 mL) was added to the reaction and the aqueous was extracted using EtOAc (5 x 20 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL), brine (50 mL), dried (MgSO4), filtered, and concentrated to give a black oil. Column chromatography (Elution; 8% EtOAc-heptane) afforded the desired compound (1.14 g, 83% yield) as a pale yellow oil. Tr (3 min) = 2.70 min m/z (ES+) (M+H)+ 307.

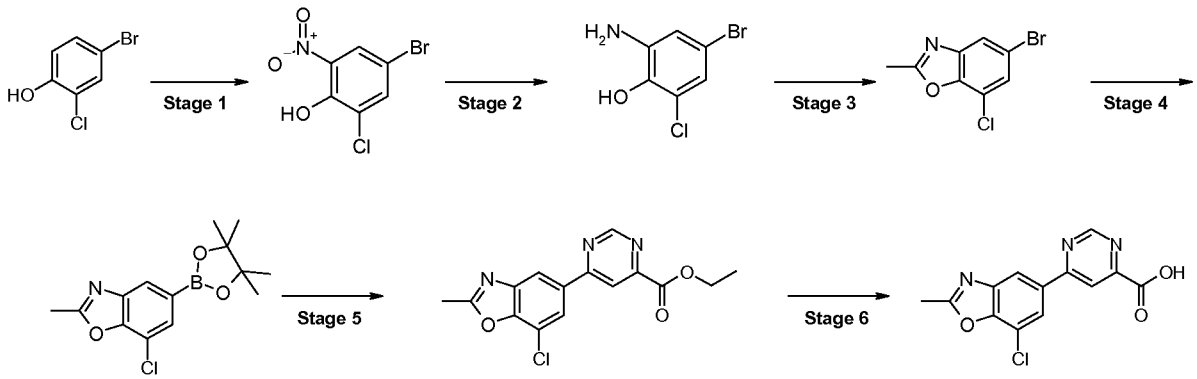
[00252] Referring to Reaction Scheme 19, Stages 3 & 4 were carried out as described in Reaction Scheme 15.

[00253] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	303.74	[M+H]+= 304/306, 100% @ rt = 4.14 min

Example 20

Reaction Scheme 20



[00254] Referring to Reaction Scheme 20, Stage 1. In a three neck flask with dropping funnel, thermometer and nitrogen bubbler (no nitrogen input), 4-bromo-2-chlorophenol (5.0 g, 0.024 mol) was fully dissolved in acetic acid (25 mL) at room temperature. Nitric acid (70%, 2.9 mL, 0.048 mol) was added slowly dropwise over approx 15 minutes keeping the temperature at below 30oC. The reaction turned orange with an orange precipitate. The reaction was stirred for a further 4 hours at 20oC. After this time the reaction mixture was cautiously transferred via pipette onto approximately

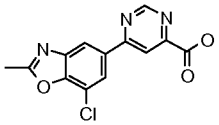
50 mL ice. Once the ice had melted the yellow precipitate was filtered and washed with water (50 mL). The yellow solid was air dried under vacuum for 1 hour before being dissolved in DCM and dry loaded onto 5.5g silica. The compound was purified by flash column chromatography (elution; 100% heptane, to 20% DCM in heptane, to 40% DCM in heptane, to 50% DCM in heptanes) to give the desired compound (4.38 g, 72% yield @ 100% UV purity) as a yellow solid. Tr = 1.97min m/z (ES+) no ionisation.

[00255] Referring to Reaction Scheme 20, Stage 2. 4-Bromo-6-chloro-2-nitrophenol (4.38 g, 17.35 mmol) was dissolved in ethanol (120 mL). Water (28 mL) and saturated aqueous ammonium chloride (28 mL) were added followed by iron powder (7.75 g, 139 mmol). The reaction was heated to 50oC and stirred for 1 hour, after which time the reaction was cooled to room temperature and filtered through a pad of celite (approx. 5cm in a Jones tube), washing with 50 mL EtOH followed by excess EtOAc until the liquid ran clear. The organic layer was washed with water (50 mL). The water was re-extracted with EtOAc (2 x 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was dry loaded onto 5g silica and purified by flash column chromatography (elution; 0-30% EtOAc in heptanes) to give the desired compound (2.76g, 72% yield @ 100% UV purity) as a pale brown solid. Tr = 1.65min m/z (ES+) (M+H+) 222/224/226.

[00256] Referring to Reaction Scheme 20, Stage 3. 2-Amino-4-bromo-6-chlorophenol (2.66 g, 11.96 mmol) was dissolved in triethylorthoacetate (24 mL). pTSA monohydrate (0.068 g, 0.359 mmol) was added and the reaction was stirred at 140oC overnight. After this time the reaction was cooled to room temperature and the resulting solid was collected by filtration and dried under suction at room temperature for 2 hours to give the title compound (1.58 g, 54% yield @ 100% UV purity) as a white solid. Tr = 2.07min m/z (ES+) (M+H+) 246/248.

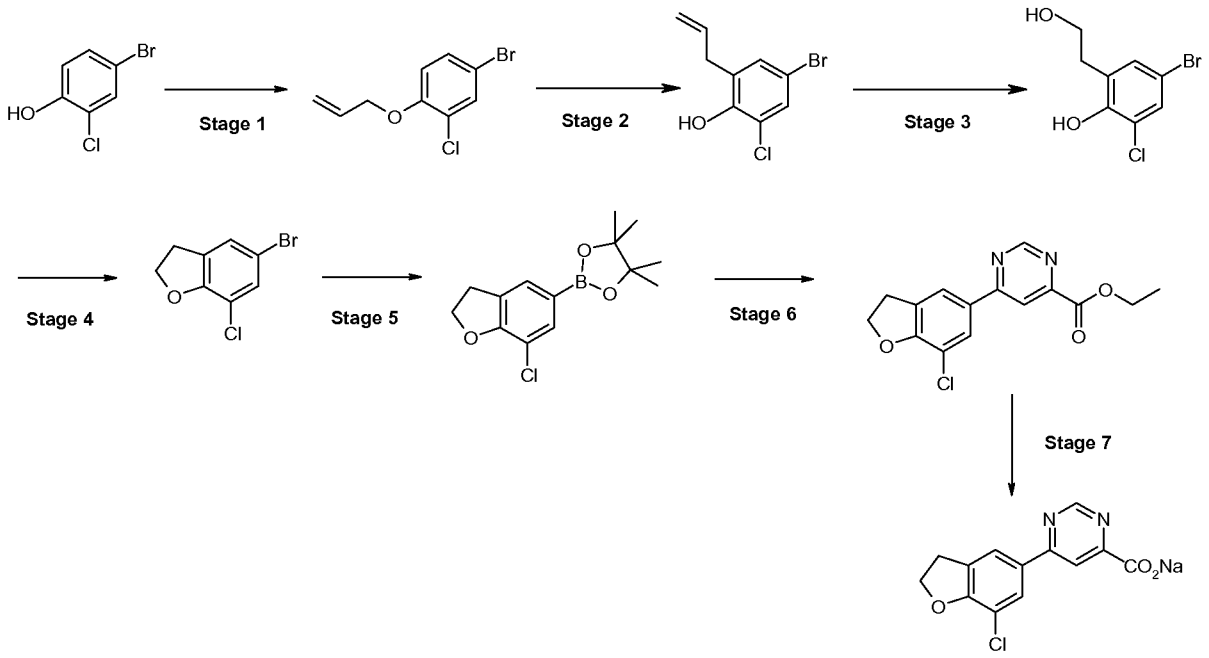
[00257] Referring to Reaction Scheme 20, Stages 4, 5 & 6 were carried out as described in Reaction Scheme 15.

[00258] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	289.68	[M+H]+= 290/292, 100% @ rt = 3.42 min

Example 21

Reaction Scheme 21



[00259] Referring to Reaction Scheme 21, Stage 1. A solution of 4-bromo-2-chlorophenol (10.0 g, 48.0 mmol) in anhydrous DMF (30 mL) was added to a stirred suspension of sodium hydride (2.31 g, 58.0 mmol) in DMF (20 mL) cooled to 0oC under nitrogen over 15 min, and stirring continued for 30 min. 3-Bromoprop-1-ene (7.00 g, 58.0 mmol) was added dropwise at 0 oC. After 1 h, the mixture was allowed to warm to room temperature and then stirred for 3 d. Aqueous saturated NH4Cl (50 mL) was added over 10 min with ice-cooling, and the mixture was concentrated. The residue was treated with water (100 mL) and the mixture extracted with ethyl acetate (3 x 120 mL). The combined, dried (Na2SO4) organic extracts were concentrated to give an oil which contained DMF. A solution of the oil in ethyl acetate (100 mL) was washed with water (100 mL) and the dried (Na2SO4) organic layer was concentrated to give the desired compound (11.6 g, 87% yield) as a colourless oil. δH (500 MHz, CDCl3) 7.50 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.40, 8.77 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 6.04 (ddt, J = 5.10, 10.38, 17.14 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 1.44, 17.26 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 1.33, 10.57 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.10 Hz, 2H).

[00260] Referring to Reaction Scheme 21, Stage 2. A solution of 1-allyloxy-4-bromo-2-chloro-benzene (90%, 11.6 g, 42 mmol) in mesitylene (200 mL) was heated under nitrogen for 48 h at 190 oC with stirring. The reaction was concentrated and purified by column chromatography (Elution: 0-10% EtOAc-heptane) to afford the

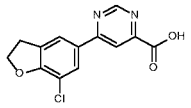
desired compound (4.66 g, 36% yield) as a colourless oil. Tr (3 min) = 2.22 min m/z (ES+) (M+H+) 245, 247.

[00261] Referring to Reaction Scheme 21, Stage 3. Sodium periodate (9.04 g, 42.3 mmol) was added to a stirred mixture of 2-allyl-4-bromo-6-chloro-phenol (5.23 g, 21.1 mmol), THF (100 mL) and water (100 mL) at room temperature. After 5 min, osmium tetroxide (13.5 ml of a 0.157 M solution in water, 2.1 mmol) was added and stirring continued for 1.5 h. The mixture was poured into brine (100 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined, dried (Na2SO4) organic extracts were concentrated to give a dark oil. A stirred solution of the dark oil in methanol (100 mL) under nitrogen was cooled to 0oC, and treated with sodium borohydride (2.40 g, 63.4 mmol) in small portions over 20 min, maintaining the temperature between 0 and 10 oC. After stirring for 16 h, the mixture was concentrated, treated with aqueous 1M hydrochloric acid (80 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL). The combined, dried (Na2SO4) organic extracts were concentrated, and the residue purified by column chromatography (Elution: 5-40% EtOAc-heptane) to afford the desired compound (1.60 g, 27% yield) as a colourless oil. Tr (3 min) = 1.81 min m/z (ES+) (M+H+) 249, 251.

[00262] Referring to Reaction Scheme 21, Stage 4. DIAD (1.52 ml, 7.70 mmol) was added to a stirred solution of 4-bromo-2-chloro-6-(2-hydroxy-ethyl)-phenol (1.49 g, 5.92 mmol) and triphenylphosphine (2.02 g, 7.70 mmol) in dry THF (1.5 mL) under nitrogen, with ice-cooling. After stirring for 16 h at rt, the solution was evaporated and the residual oil purified by column chromatography (Elution: 0-10% EtOAc-heptane) afforded the desired compound (1.20 g, 68% yield) as a colourless oil. Tr (3 min) = 2.27 min m/z (ES+) no ionization.

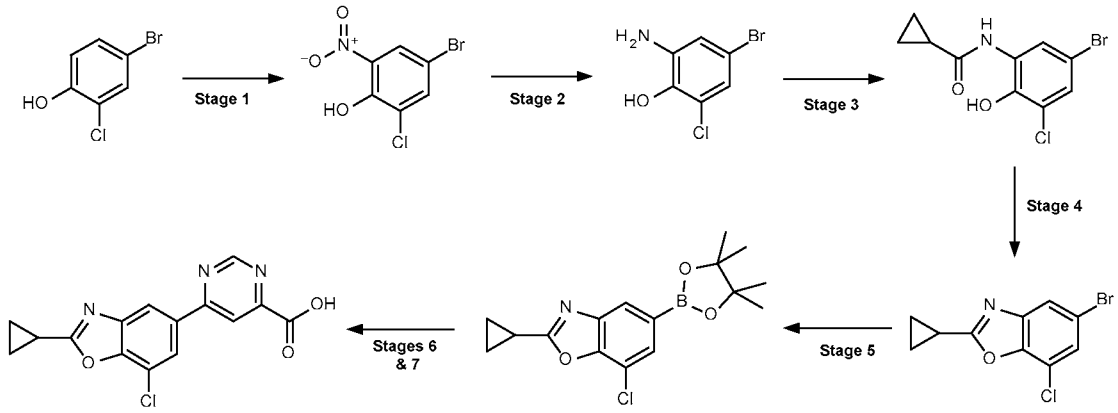
[00263] Referring to Reaction Scheme 21, Stages 5, 6 & 7 were carried out as described in Reaction Scheme 15.

[00264] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	276.03	[M+H]+= 277/279, 100% @ rt = 3.53 min

Example 22

Reaction Scheme 22



[00265] Referring to Reaction Scheme 22, Stage 1. 4-Bromo-2-chlorophenol (14.0 g, 0.067 mol) was dissolved in acetic acid (75 mL) at room temperature. Nitric acid (70%, 8.00 ml, 0.145 mol) was added dropwise over approx 30 min keeping the temperature at roughly 20-22 oC. After 1 h at rt, the reaction mixture was cautiously transferred via pipette onto approx 100 mL ice. Once the ice had melted the yellow precipitate was filtered, washing with a very small volume of water. The yellow solid was dried under suction. Purification by dry flash chromatography (Elution: 0-50% DCM-heptane) afforded the desired compound (12.0 g, 70% yield) as a yellow powder. δH (500 MHz, DMSO) 11.35 (br. s., 1 H) 8.09 (d, J=2.52 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=2.52 Hz, 1 H); Tr (3 min) = 1.97 min m/z (ES+) no ionization.

[00266] Referring to Reaction Scheme 22, Stage 2. 4-Bromo-2-chloro-6-nitrophenol (12.0 g, 47.5 mmol) was dissolved in ethanol (350 mL). Water (80 mL) and saturated aqueous ammonium chloride (80 mL) were added, followed by iron powder (21.2 g, 380 mmol). The reaction was heated to 50 oC and stirred for 2 h. The reaction was cooled to rt and filtered through a prewashed pad of celite, washing with 100 mL EtOH followed by excess EtOAc (approx 1.5 l) until the liquid ran clear. The filtrate was concentrated to remove organic solvents. EtOAc (approx 400 mL) was added to the aqueous residue and the layers were separated. The organic phase was washed with water (150 mL) and brine (100 mL). The aqueous layers were re-extracted with EtOAc (2 x 150 mL). The combined organics were filtered to remove a pale brown solid and evaporated to dryness to give a purple solid. Dry flash chromatography (Elution: 0-30% EtOAc-heptane) afforded the desired compound (6.5 g, 61% yield) as a pale solid. δH (500 MHz,

DMSO) 9.01 (br. s., 1 H) 6.71 (d, J=2.36 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=2.36 Hz, 1 H) 5.23 (br. s., 2 H); Tr (3 min) = 1.70 min m/z (ES+) (M+H)+ 222, 224, 226.

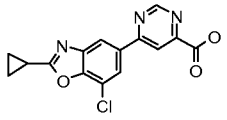
[00267] Referring to Reaction Scheme 22, Stage 3. 2-Amino-4-bromo-6-chlorophenol (2.04 g, 9.18 mmol) was dissolved in DCM (anhydrous, 30 ml). Triethylamine (1.6 ml, 11.5 mmol) was added and the reaction was stirred at rt for 1 h under nitrogen. The reaction was cooled in an ice bath for 15 min and then cyclopropanecarbonyl chloride (0.700 mL, 7.65 mmol) was added dropwise over a period of 20 min. The reaction was allowed to gradually warm to rt and stirred for 2 h at rt. The reaction was cooled in an ice bath and an extra 0.2 eq. acid chloride was added dropwise. The reaction was allowed to warm to rt and stirred at rt for 2 h. DCM (20 mL) was added to the reaction followed by water (50 mL). The organic and aqueous layers were separated. The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), brine (30 mL), dried (MgSO4), filtered and concentrated to give the desired product which was carried forward without further purification.

[00268] Referring to Reaction Scheme 22, Stage 4. A crude 4:1:1 mixture of N-(5-bromo-3-chloro-2-hydroxyphenyl)cyclopropanecarboxamide, 2-amino-4-bromo-6-chlorophenylcyclopropanecarboxylate and 4-bromo-2-chloro-6-cyclopropaneamido

[00269] phenylcyclopropanecarboxylate (2.77 g) was dissolved in toluene (30 mL). TsOH monohydrate (2.54 g, 13.4 mmol) was added and the reaction was stirred at 115 oC for 16 h. The reaction was cooled to rt and concentrated to give a brown oil. The residue was re-dissolved in EtOAc (100 mL). The solution was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (3 x 100 mL), water (3 x 100 mL), brine (50mL) and dried (MgSO4). Filtration and concentration gave a brown oil. Column chromatography (Elution: 0-10% EtOAc-heptane) afforded the desired compound (1.18 g, 42%) as an orange crystalline solid. δH (500 MHz, DMSO) 7.85 (d, J=1.73 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=1.58 Hz, 1 H) 2.27 - 2.40 (m, 1 H) 1.08 - 1.38 (m, 4 H); Tr (3 min) = 2.38 min m/z (ES+) (M+H)+ 272, 274.

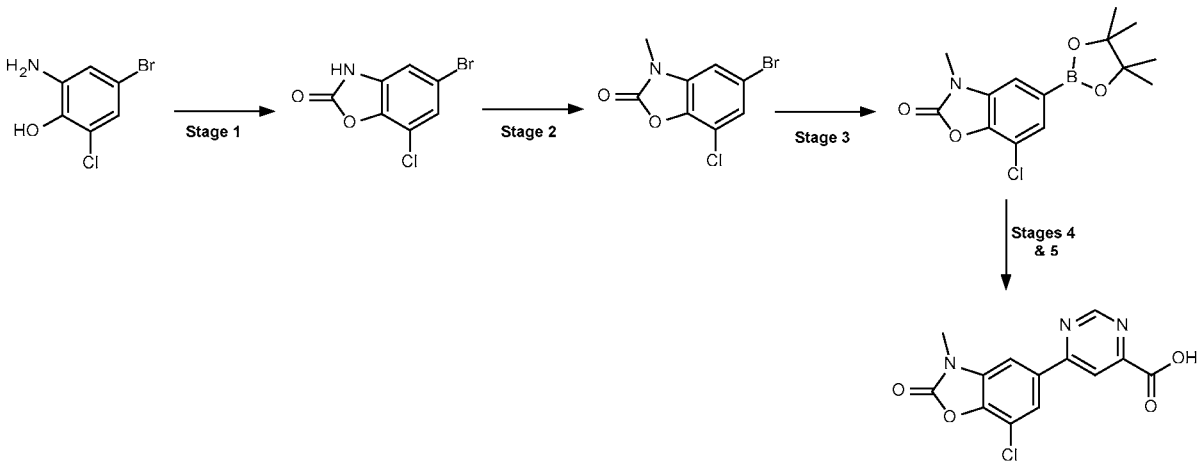
[00270] Referring to Reaction Scheme 22, Stages 5, 6 & 7 were carried out as described in Reaction Scheme 15.

[00271] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	315.72	[M+H]+= 316/318, 100% @ rt = 3.84 min

Example 23

Reaction Scheme 23



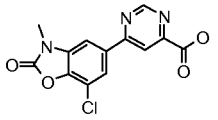
[00272] Referring to Reaction Scheme 23, Stage 1. 2-amino-4-bromo-6-chlorophenol (2.50 g, 11.2 mmol) was dissolved in THF (30 ml). CDI (2.73 g, 16.9 mmol) was added and the reaction was stirred at 65 oC. After 2 h the reaction was cooled to rt and concentrated to give an orange solid. The residue was redissolved in EtOAc (100 mL) and the organic phase was washed with water (50 mL), 2M HCl (3 x 50 mL), water (100 mL) and brine (20 mL) and dried (MgSO4). Filtration and concentration afforded the desired compound (2.7 g, 97% yield) as a white solid. δH (500 MHz, DMSO-d6) 12.01 (br. s., 1 H) 7.44 (d, J=1.73 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=1.73 Hz, 1 H); Tr (3 min) = 1.87 min m/z (ES-) (M-H)- 246, 248.

[00273] Referring to Reaction Scheme 23, Stage 2. 5-Bromo-7-chloro-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-one (0.60 g, 2.4 mmol) was dissolved in anhydrous DMF (10 mL) and the reaction was cooled in an ice bath. Sodium hydride (60% in oil, 0.15 g, 3.6 mmol) was added portionwise and the reaction was stirred in the ice bath for 1 h. Methyl iodide (0.18 ml, 0.29 mmol) was added and the reaction was stirred at rt for 2 hours. The reaction was

cooled in a slush bath. Water (5 mL) was added cautiously followed by EtOAc (20 mL). The layers were separated. The aqueous was re-extracted with EtOAc (2 x 15 mL). The combined organic layers were washed with water (10 mL) and brine (10mL) and dried (MgSO4). Filtration and concentration gave a colourless oil. Column chromatography (Elution: 0-20% EtOAc-heptane) afforded the desired compound (540 mg, 85% yield) as a pink solid. δH (500 MHz, CDCl3) 7.30 (d, J=1.73 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=1.73 Hz, 1 H) 3.41 (s, 3 H); Tr (3 min) = 1.97 min m/z (ES+) No ionisation.

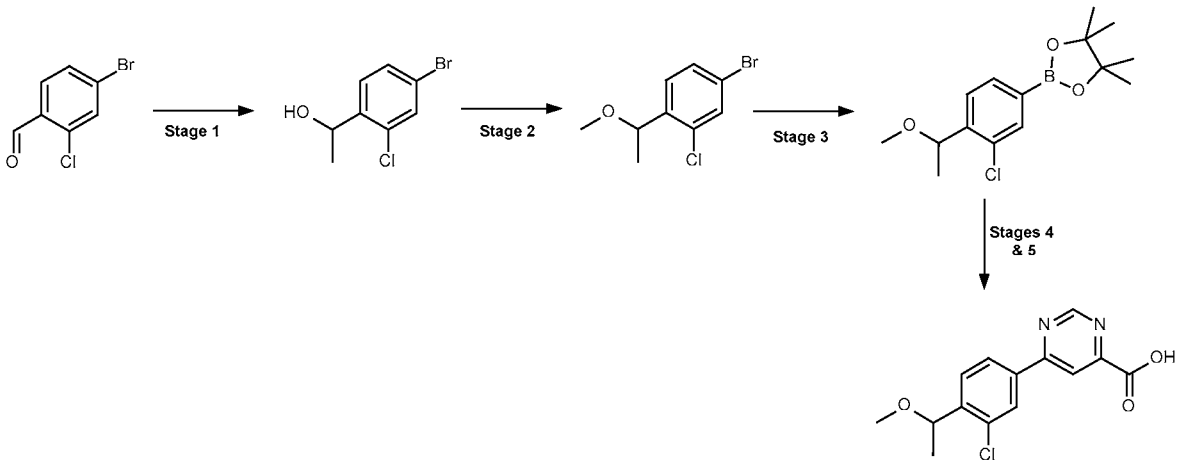
[00274] Referring to Reaction Scheme 23, Stages 3, 4 & 5 were carried out as described in Reaction Scheme 15.

[00275] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	305.68	[M+H]+= 306/308, 98% @ rt = 3.35 min

Example 24

Reaction Scheme 24



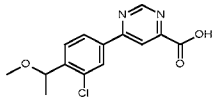
[00276] Referring to Reaction Scheme 24, Stage 1. Methylmagnesium bromide (1.4M in toluene/THF, 1.5 mL, 0.046 mol) was added drop wise over 1 hour to a cold (-78 oC), stirred solution of 4-bromo-2-chlorobenzaldehyde (5.0 g, 0.023 mol) in THF (100 mL) and the mixture was stirred at this temperature under a nitrogen atmosphere for 1 hour. After this time, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 1 hour before being stirred for a further 1.5 hours. The reaction mixture was then cooled to 5 oC in an ice bath and stirred for 10 minutes before saturated ammonium chloride (40

mL) was added drop wise and stirring continued at this temperature for a further 10 minutes before being allowed to warm to room temperature. The resulting mixture was then extracted with ethyl acetate (1 x 100 mL), the organic layer was washed sequentially with water (100 mL), and brine (100 mL) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography (elution: 10% ethyl acetate, 90% heptanes) to give the desired compound (4.33 g, 81% yield) as a colourless oil. δH (500 MHz, DMSO) 7.64 (d, J =1.58 Hz, 1 H) 7.49 - 7.60 (m, 2 H) 5.47 (d, J = 3.00 Hz, 1 H) 4.96 (dd, J = 6.07, 2.60 Hz, 1 H) 1.28 (d, J = 6.31 Hz, 3 H).

[00277] Referring to Reaction Scheme 24, Stage 2. Sodium hydride (60% in oil, 0.38 g, 9.6 mmol) was added portion wise over 5 minutes to a cooled (0 oC), stirred solution of 1-(4-bromo-2-chlorophenyl)ethan-1-ol (1.5 g, 6.4 mmol) in DMF (15 mL) and the reaction was stirred at this temperature for 20 minutes under a nitrogen atmosphere. After this time, methyl iodide (0.48 mL, 7.6 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature before being stirred for a further 18 hours. The reaction was quenched by the drop wise addition of water (15 mL) over 10 minutes and the resulting solution was extracted with ethyl acetate (2 x 30 mL). The combined organic extracts were washed sequentially with water (100 mL) and brine (10 mL) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated to give the desired compound (1.5 g, 99% yield) as a yellow oil. δH (500 MHz, DMSO) 7.71 (d, J=1.89 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=8.35, 1.89 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 4.63 (q, J=6.46 Hz, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 1.26 - 1.38 (m, 3 H).

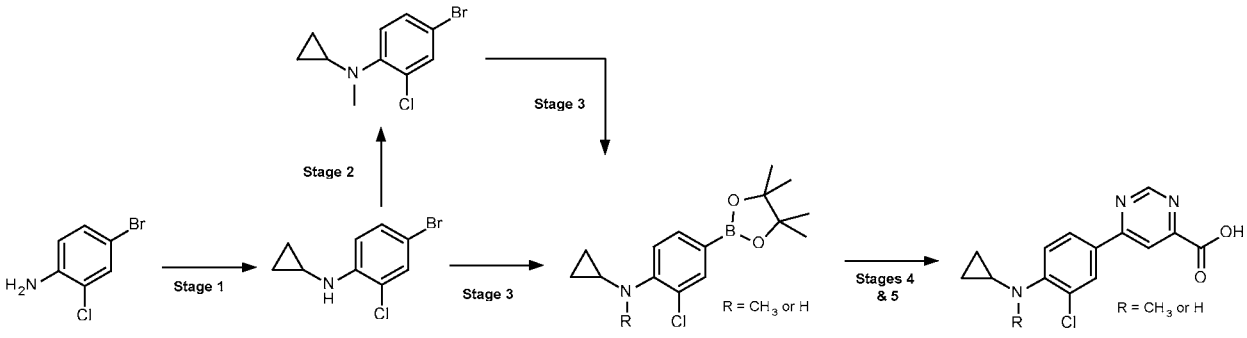
[00278] Referring to Reaction Scheme 24, Stages 3, 4 & 5 were carried out as described in Reaction Scheme 15.

[00279] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	292.72	[M+H]+ = 293/295, 99%@ rt = 3.72 min

Example 25

Reaction Scheme 25



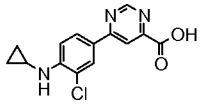
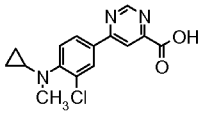
[00280] Referring to Reaction Scheme 25, Stage 1. [(1-Ethoxycyclopropyl)oxy](trimethyl)silane (5.6 mL, 27.85 mmol) was added drop wise over 10 minutes to a stirred solution of 4-bromo-2-chloroaniline (5.0 g, 24.22 mmol) in a mixture of methanol (50 mL) and acetic acid (95 mL) and the resulting solution was heated to 70 oC and stirred at this temperature for 4 hours. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated. The resulting residue was then dissolved in THF (25 mL) and added drop wise to a cooled (0 oC), stirred solution of sodium borohydride (1.87 g, 49.4 mmol) and (diethyl ether)(trifluoro)boron (6.2 mL, 48.9 mmol) in THF (50 mL). The resulting mixture was then heated to 70 oC and stirred at this temperature for 4 hours before being cooled to room temperature and allowed to stand overnight. The resulting reaction mixture was quenched by the addition of water (100 mL) before being extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic extracts were washed sequentially with water (100 mL) and brine (100 mL) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified on a Biotage isolera (5% ethyl acetate, 95% heptanes) to give the desired compound (4.8 g, 76% yield) as a colourless oil. Tr = 2.44min m/z (ES+) (M+H+) 246/248.

[00281] Referring to Reaction Scheme 25, Stage 2. Sodium hydride (60% dispersion in oil, 0.29 g, 7.28 mmol) was added in one portion to a cooled (0 °C) stirred solution of 4-bromo-2-chloro-N-cyclopropylaniline (1.4 g, 5.68 mmol) in dry DMF (35 mL) and the resulting solution was stirred for 5 minutes. After this time, iodomethane (0.35 mL, 5.62 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 10 minutes before being allowed to warm to room temperature and stirred for a further 6 hours under a nitrogen atmosphere. The resulting reaction mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL) and the organic layer washed sequentially with water (75 mL) and brine (75 ml)

before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified by dry flash chromatography (elution: 100% heptanes) to give the desired compound (1.44 g, 78% yield) as a colourless oil. δH (500 MHz, DMSO) 7.56 (d, J = 2.36 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.67, 2.36 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.67 Hz, 1 H), 2.81 (s, 3 H), 2.53 - 2.58 (m, 1 H), 0.63 - 0.69 (m, 2 H), 0.27 - 0.33 (m, 2 H).

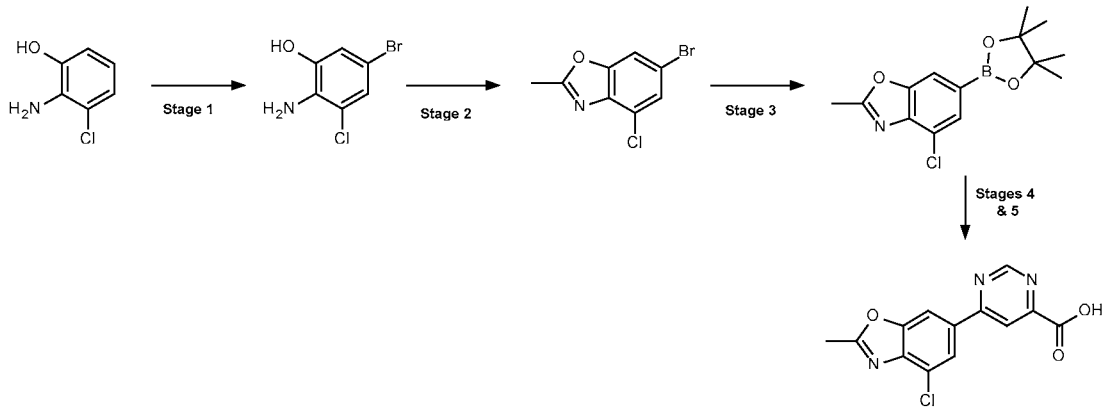
[00282] Referring to Reaction Scheme 25, Stages 3, 4 & 5 were carried out as described in Reaction Scheme 15.

[00283] The following compounds were prepared substantially as described above.

Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	289.72	[M+H]+ = 290/292, 98%@ rt = 3.77 min
	303.75	[M+H]+= 304/306, 100% @ rt = 4.40 min

Example 26

Reaction Scheme 26



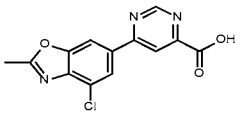
[00284] Referring to Reaction Scheme 26, Stage 1. Bromine (0.54 mL, 10.4 mmol) was added drop wise to a cooled (0 oC), stirred solution of 2-amino-3-chlorophenol (1.0 g, 6.97 mmol) in DCM (50 mL) and the resulting solution was warmed to room temperature and stirred for 16 hours. After this time, the reaction mixture was cooled in

an ice-bath and bromine (0.11 mL, 2.09 mmol) was added before being warmed to room temperature and stirred for a further 1 hour. The resulting solid precipitate was collected by filtration, suspended in DCM (100 mL) and washed with saturated sodium bicarbonate (50 mL). The organic layer was removed, washed sequentially with water (10 mL) and brine (10 mL), before being dried (MgSO4), filtered and concentrated to give the desired compound (1.0 g, 64% yield) as a red solid. δH (500 MHz, DMSO) 10.13 (br. s., 1 H), 6.89 (d, J = 2.21 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 2.21 Hz, 1 H), 4.82 (br. s., 2 H).

[00285] Referring to Reaction Scheme 26, Stage 2. p-Toluene sulfonic acid (0.02 g, 0.12 mmol) was added in one portion to a stirred solution of 2-amino-5-bromo-3-chlorophenol (0.9 g, 4.05 mmol) in triethylorthoacetate (10 mL) and the resulting reaction mixture was heated to 140 °C and stirred at this temperature for 18 hours. After this time, the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between water (10 mL) and ethyl acetate (20 mL). The organic layer was removed, washed sequentially with water (10 mL), saturated sodium bicarbonate (2 x 20 mL) and brine (10 mL) before being dried (MgSO4), filtered and concentrated. The resulting residue was purified on a Biotage isolera (0% ethyl acetate, 100% heptanes to 40% ethyl acetate, 60% heptanes) to give the desired compound (0.68 g, 48% yield) as a red solid. δH (500 MHz, CDCl3) 7.58 (d, J = 1.42 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 1.58 Hz, 1 H), 2.61 - 2.73 (m, 3 H).

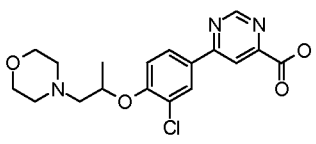
[00286] Referring to Reaction Scheme 26, Stages 3, 4 & 5 were carried out as described in Reaction Scheme 15.

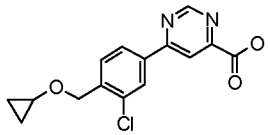
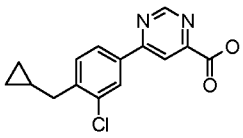
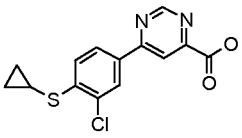
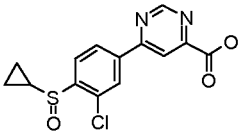
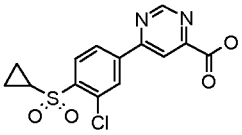
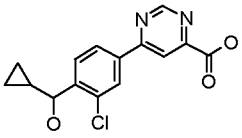
[00287] The following compounds were prepared substantially as described above.

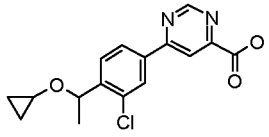
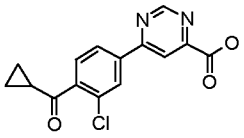
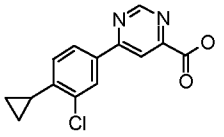
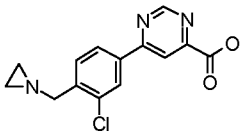
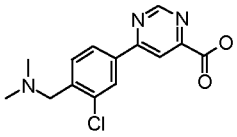
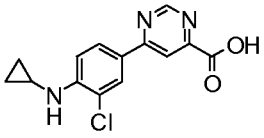
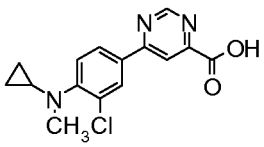
Structure	Molecular Weight	Mass Spec Result
	289.67	[M+H]+=290/292 100% @ rt = 3.26min

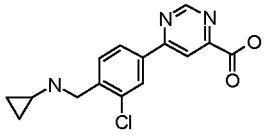
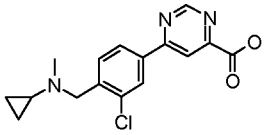
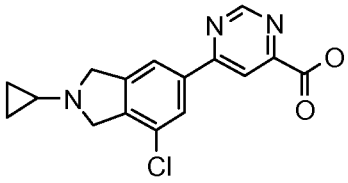
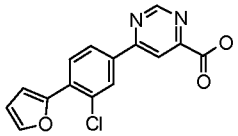
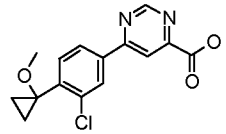
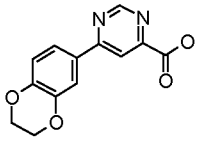
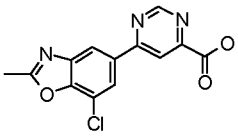
Example 27

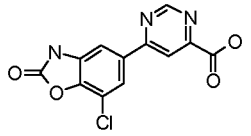
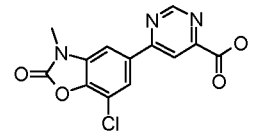
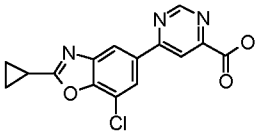
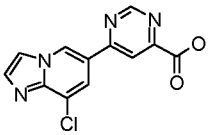
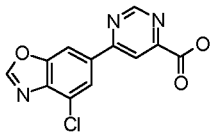
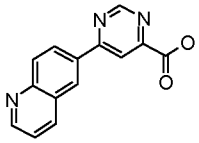
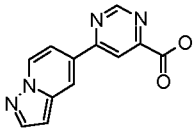
[00288] The following compounds may be prepared substantially as described above.

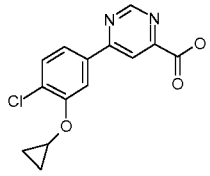
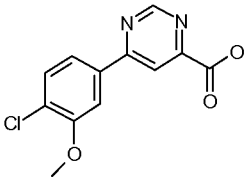
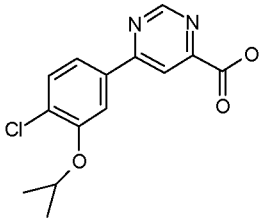
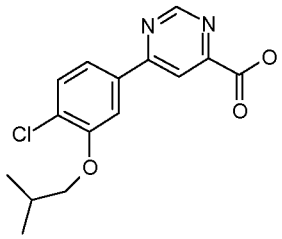
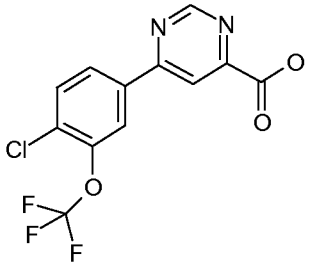
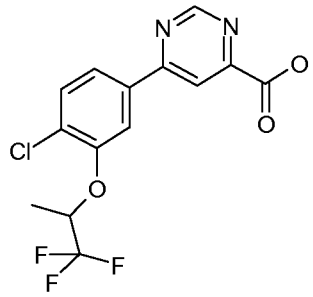
	6-(3-chloro-4-{[1-(morpholin-4-yl)propan-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid

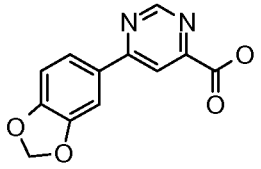
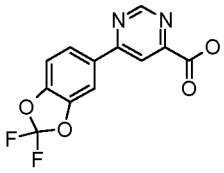
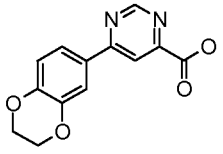
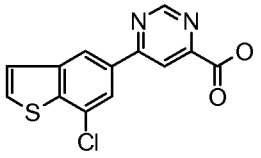
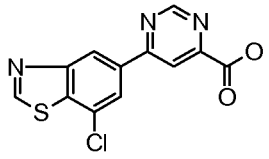
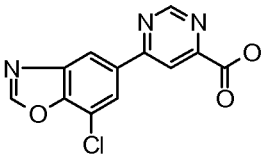
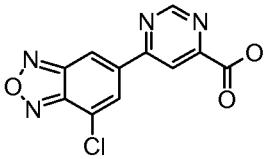
	6-[3-chloro-4-(cyclopropoxymethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[3-chloro-4-(cyclopropylmethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[3-chloro-4-(cyclopropylsulfanyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[3-chloro-4-(cyclopropanesulfinyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[3-chloro-4-(cyclopropanesulfonyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid

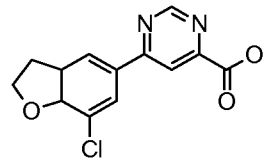
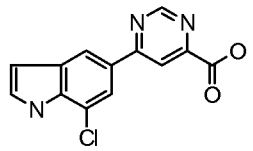
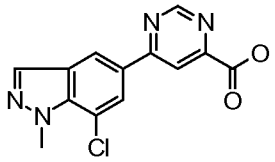
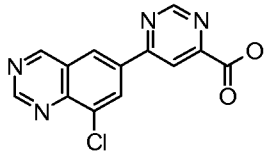
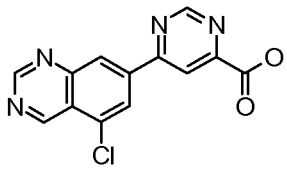
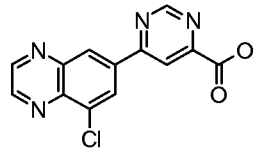
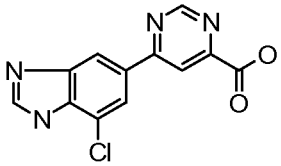
	6-[3-chloro-4-(1-cyclopropoxyethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(3-chloro-4-cyclopropanecarbonylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(3-chloro-4-cyclopropylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[4-(aziridin-1-ylmethyl)-3-chlorophenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-{3-chloro-4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[3-chloro-4-(cyclopropylamino)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(methyl)amino]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid

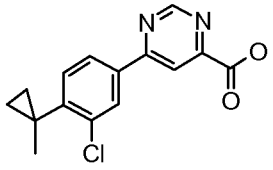
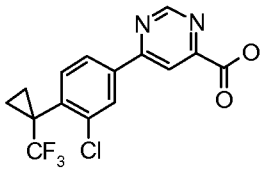
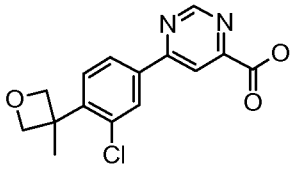
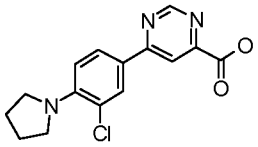
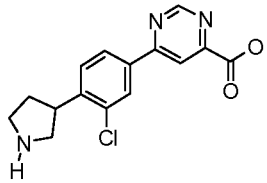
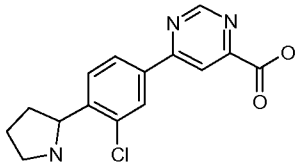
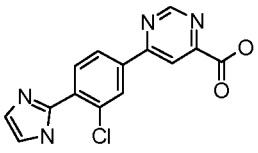
	6-{3-chloro-4-[(cyclopropylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(3-chloro-4-{[cyclopropyl(methyl)amino]methyl}phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chloro-2-cyclopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[3-chloro-4-(furan-2-yl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[3-chloro-4-(1-methoxycyclopropyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid

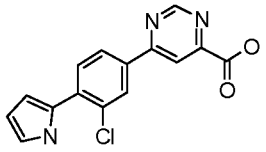
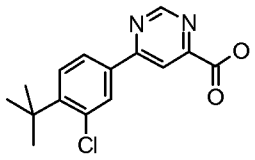
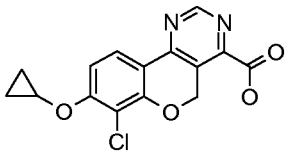
	6-(7-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chloro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chloro-2-cyclopropyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-{8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(4-chloro-1,3-benzoxazol-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(quinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-{pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}pyrimidine-4-carboxylic acid

	6-(4-chloro-3-cyclopropoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(4-chloro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[4-chloro-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-[4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-{4-chloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid

	6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chlorobenzo[b]thiophen-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chlorobenzo[d]thiazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chlorobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chlorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid

	6-(7-chloro-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzofuran-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chloro-3a,7a-dihydro-1H-indol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chloro-1-methyl-3a,7a-dihydro-1H-indazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(8-chloroquinazolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(5-chloroquinazolin-7-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(8-chloroquinoxalin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(7-chloro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid

	6-(3-chloro-4-(1-methylcyclopropyl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(3-chloro-4-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(3-chloro-4-(3-methyloxetan-3-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-3-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(3-chloro-4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid

	6-(3-chloro-4-(1H-pyrrol-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	6-(4-tert-butyl-3-chlorophenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid
	7-chloro-8-cyclopropoxy-5H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acid

Example 28

[00289] A generalized procedure for monitoring L-Kynurenine (KYN) hydroxylation to form product 3-Hydroxy-Kynurenine (3OH-KYN) by LC/MS is described below. Product is quantified by multiple reaction monitoring using MS.

Key reagents:

Compound:	Stock concentrations: 10mM in 100% DMSO
Cell line:	CHO GST HIS KMO cell line, 1E4 cells/well/100µl in 96well cell plate
Substrate:	L-Kynurenine (Sigma: Cat# K3750, stock concentration: 10mM in 100 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4)

Assay conditions:

Medium:	OptiMem (Reduced Serum Medium 1x, +L-Glutamine + HEPES – Phenol Red; GIBCO: Cat# 11058)
Assay Volume:	200 µl
Plate Format:	96 well plate, transparent (Corning)
Read-Out:	product (3OH-KYN) quantification using product specific MRM
Reader:	LC/MS/MS

Assay protocol:

- prepare serial dilution (factor 3) of compound in 100% DMSO (top concentration = 6.67mM, 100% DMSO)
  [8 points: 6.67mM; 2.22mM; 0.74mM; 0.247mM; 0.082mM; 0.027mM; 0.009mM; 0.003mM]
- prepare 300-fold concentrated solution of each compound concentration (top concentration 22.22µM, 0.3% DMSO)in OptiMem medium
  [22.2µM; 7.41µM; 2.47µM; 0.82 µM; 0.27µM; 0.09µM; 0.03µM; 0.01µM]
- prepare substrate (10mM) at concentration of 1.1mM in medium
- medium of cell plate is drawed off
- cells are washed with OptiMem (100µl/well) and drawed off again
- assay mix: 90µl OptiMem/well + 90µl compound/well of each concentration
  [final compound top concentration: 10µM; 0.15%DMSO]
  [final compound bottom concentration: 0.004µM; 0.15%DMSO]
- pre-incubation: 30min at 37°C
- add 20µl/well of the 1.1mM substrate solution (final assay concentration: 100µM)
- positive control: 200µl OptiMem
- negative control: 180µl OptiMem + 20µl 1.1mM substrate
- incubate ~24h at 37°C
- transfer 100µl of each well in a transparent 96well plate (Corning)
- add 100µl/well 10% trichloro acetic acid (TCA) in water
- centrifugate plate for 3min at 4000rpm
- detect product by LC/MS (injection of 50µl/well; 2.5fold overfill of the 20µl sample loop)

Data analysis: IC_{50}´s are calculated using automated fitting algorithm (A+ Analysis).

Example 29

[00290] A method of monitoring L-Kynurenine (KYN) hydroxylation to form product 3-Hydroxy-Kynurenine (3OH-KYN) by LC/MS is described below. Product is quantified by multiple reaction monitoring.

Key reagents:

Compound: Stock concentrations: 10mM in 100% DMSO

Enzyme:	KMO enzyme prepared at Evotec via mitochondria isolation from CHO-GST HIS KMO cells
Substrate:	L-Kynurenine (Sigma: Cat# K3750) [stock concentration: 10mM in 100 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4]

Assay conditions:

Buffer:	100 mM potassium phosphate, pH 7.4, 200µM NADPH, 0.4U/ml G6P-DH (Glucose 6-phosphate dehydrogenase), 3mM G6P (D-Glucose 6-phosphate)
Assay Volume:	40 µl
Plate Format:	384 well plate, transparent (Matrix)
Read-Out:	product (3OH-KYN) quantification using product specific MRM
Reader:	LC/MS/MS

Assay protocol:

- prepare serial dilution (factor 3)of compound in 100% DMSO (top concentration = 10mM, 100% DMSO)
  [8 points: 10mM; 3.33mM; 1.11mM; 0.37mM; 0.12mM; 0.04mM; 0.0137mM; 0.0045mM, 0.0015mM]
- prepare 3.33-fold concentrated solution of each compound concentration (top concentration 300µM, 3% DMSO)in assay buffer
  [concentrations: 300µM; 100µM; 33.3µM; 11.1µM; 3.70µM; 1.23µM; 0.41µM; 0.137µM]
- prepare substrate (10mM) at concentration of 1mM in assay buffer
- assay mix: 4µl compound/well of each concentration + 24µl assay buffer/well + 8µl KMO human enzyme + 4µl 1mM substrate (final concentration=100µM)
  [final compound top concentration: 30µM; 0.3%DMSO]
  [final compound bottom concentration: 0.0137µM; 0.3%DMSO]
- positive control: 4µl 50µM FCE28833 in assay buffer [0.5%DMSO] (final assay concentration=5µM) + 24µl assay buffer/well + 8µl KMO human enzyme + 4µl 1mM substrate (final concentration=100µM)
- negative control: 28µl assay buffer/well + 8µl KMO human enzyme + 4µl 1mM substrate (final concentration=100µM)
- incubate 400min at RT

- add 40µl/well 10% trichloro acetic acid in water to stop the assay and precipitate protein
- centrifuge plate for 3min at 4000rpm
- product detection by LC/MS (injection of 50µl/well; 2.5fold overfill of the 20µl sample loop)

Data analysis: IC_{50}´s are calculated using automated fitting algorithm (A+ Analysis).

Example 30

[00291] A method of monitoring L-Kynurenine (KYN) hydroxylation to form 3-Hydroxy-Kynurenine (3OH-KYN) by LC/MS is described. Product is quantified by multiple reaction monitoring (MRM method).

Key reagents:

Compound:	Stock concentrations: 10mM in 100% DMSO
Enzyme:	KMO enzyme prepared at Evotec from mouse liver (4-6 weeks old) via mitochondria isolation as described in the literature
Substrate:	L-Kynurenine (Sigma: Cat# K3750, stock concentration: 10mM in 100 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4)

Assay conditions:

Buffer:	100 mM potassium phosphate, pH 7.4, 200µM NADPH, 0.4U/ml G6P-DH (Glucose 6-phosphate Dehydrogenase), 3mM G6P (D-Glucose 6-phosphate)
Assay Volume:	40 µl
Plate Format:	384 well plate, transparent (Matrix)
Read-Out:	product (3OH-KYN) quantification using product specific MRM
Reader:	LC/MS/MS

Assay protocol:

- prepare serial dilution (factor 3)of compound in 100% DMSO (top concentration = 10mM, 100% DMSO)
  [8 points: 10mM; 3.33mM; 1.11mM; 0.37mM; 0.12mM; 0.04mM; 0.0137mM; 0.0045mM, 0.0015mM]

- prepare 3.33-fold concentrated solution of each compound concentration (top concentration 300µM, 3% DMSO)in assay buffer
  [concentrations: 300µM; 100µM; 33.3µM; 11.1µM; 3.70µM; 1.23µM; 0.41µM; 0.137µM]
- prepare substrate (10mM) at concentration of 1mM in assay buffer
- assay mix: 4µl compound/well of each concentration + 24µl assaybuffer/well + 8µl KMO mouse enzyme + 4µl 1mM substrate (final concentration=100µM)
  [final compound top concentration: 30µM; 0.3%DMSO]
  [final compound bottom concentration: 0.0137µM; 0.3%DMSO]
- positive control: 4µl 50µM FCE28833 in assay buffer, 0.5%DMSO [final assay concentration=5µM] + 24µl assaybuffer/well + 8µl KMO mouse enzyme + 4µl 1mM substrate [final concentration=100µM]
- negative control: 28µl assay buffer/well + 8µl KMO mouse enzyme + 4µl 1mM substrate [final concentration=100µM]
- incubate 40min at RT
- add 40µl/well 10% trichloro acetic acid in water to stop the assay and precipitate protein
- centrifuge plate for 3min at 4000rpm
- product detection by LC/MS (injection of 20µl/well, 2fold overfill of the 10µl sample loop)

Data analysis: IC_{50}´s are calculated using automated fitting algorithm (A+ Analysis).

Example 31

[00292] Using procedures similar to those described herein, the following compounds were assayed for activity.

IUPAC name	% Inhibition at 10uM*
6-(4-Chloro-3-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	99.62
6-(3-Amino-4-chloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	101.01
6-[4-Chloro-3-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid pyridin-3-ylamide	88.39
6-[4-Chloro-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid hydrochloride salt	61.41
6-(3-Chloro-4-isopropyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic	100

IUPAC name	% Inhibition at 10uM*
acid	
6-(3-Chloro-4-isopropoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-(3-Chloro-4-isopropoxy-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid	70
6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid	96
6-(3-Chloro-4-cyclopentyloxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	97
6-(3-Chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-(3-Fluoro-4-isopropyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	85
6-(4-(R)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-(4-(S)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-(3-Chloro-4-cyclopropoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-[3-Chloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid	94
4-(3-Chloro-4-cyclopropoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid	100
6-(4-(R)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyridine-4-carboxylic acid	50
6-(4-(S)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyridine-4-carboxylic acid	82
4-(3-Chloro-4-isopropoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid	80
4-(3-Chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid	89
6-(3-Chloro-4-cyclobutoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-[3-Chloro-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid	90
6-Quinolin-6-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-(8-Chloro-chroman-6-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-(7-Chloro-benzofuran-5-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-[3-Chloro-4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid	80
6-(8-chloro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-(8-chloroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylate	100
N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide	73
N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-4-fluorobenzene-1-sulfonamide	98
N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-4-	88

IUPAC name	% Inhibition at 10uM*
(trifluoromethoxy)benzene-1-sulfonamide	
N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-3-(trifluoromethoxy)benzene-1-sulfonamide	77
N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-2-fluorobenzene-1-sulfonamide	96
N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]cyclopropanesulfonamide	33
6-(8-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylate	100
6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5-methylpyrimidine-4-carboxylate	100
6-{3-chloro-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidine-4-carboxylate	99
6-[3-chloro-4-(cyclopropylmethoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylate	101
6-[3-chloro-4-(oxetan-3-yloxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylate	100
4-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5H,7H-furo[3,4-d]pyrimidin-7-one	100
6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5-(hydroxymethyl)pyrimidine-4-carboxylic acid	100
4-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5H,6H,8H-pyrano[3,4-d]pyrimidin-8-one	100
[(2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahydroxyoxan-2-yl]methyl 6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylate	102
6-[3-chloro-4-(methylsulfanyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid	103
6-[3-chloro-4-(methylsulfinyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-[3-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid	90
6-(3-chloro-4-cyclopropanecarbonylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid	101
6-[3-chloro-4-(methoxymethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid	105
6-[3-chloro-4-(1-methoxyethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid	101
6-{3-chloro-4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid	65
6-[3-chloro-4-(cyclopropylamino)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid	101
6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(methyl)amino]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid	96
6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)pyrimidine-4-	100

IUPAC name	% Inhibition at 10uM*
carboxylic acid	
6-(7-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid	102
6-(8-chloroquinoxalin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid	102
6-(7-chloro-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid	102
6-(7-chloro-2-cyclopropyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-(4-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid	102
6-(7-chloro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid	100
6-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid	101

* Some portion of activity of amides may be due to contribution of acid precursor.

Example 32: General procedures

[00293] **Method A.** Amide coupling. To a solution of carboxylic acid (1eq) in DMF were added EDC.HCl (1eq) and HOBt (1 to 1.2eq) or HATU (1 to 1.2eq). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes after which time the appropriate amine (1eq) was added. The reaction was monitored by LCMS to completion whereupon the reaction mixture was poured into water. The resultant precipitate was filtered, washed with water (x 2), heptane (x 2) and dried in vacuo to yield the target compound. If a precipitate was not formed the reaction mixture was extracted with EtOAc (x 3) and the combined organic layers were washed with water (x 2), saturated aqueous NaCl (x 2), dried (Na2SO4 or MgSO4) and the solvent removed in vacuo to afford the crude product. Purification was carried out by flash column chromatography, prep HPLC, or a combination of both.

[00294] Method B. Amide coupling. To a solution of carboxylic acid (1eq) in DCM (20vol) under nitrogen were added oxalyl chloride (3eq) and 1 drop of DMF (cat.). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes after which time the solvents were removed in vacuo. DCM (20vol) or THF (20vol) was added, followed by the required amine (1 to 3eq) and triethylamine (2eq) or DIPEA (1.5eq). The reaction mixture was stirred at ambient temperature. The reaction was monitored by LCMS to completion whereupon water was added. The reaction mixture was then extracted with DCM and the organic layer was washed with water, saturated aqueous NaCl, dried over Na2SO4 or MgSO4 and the solvent removed in vacuo to afford the crude product.

Purification was carried out by flash column chromatography, prep HPLC, a combination of both or by trituration with an appropriate solvent.

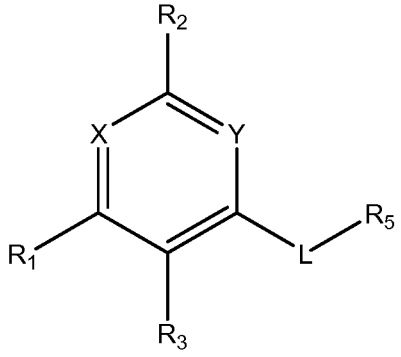
[00295] Method C. Amide coupling. To a solution of carboxylic acid (1eq) in DMF were added EDC.HCl (1eq) and HOBt (1eq). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes after which time the appropriate amine was added. The reaction was monitored by LCMS. After completion the reaction mixture was poured into water after which a precipitate came out of solution and was filtered, washed with water, heptane and dried in vacuo to yield the target compound or if a precipitate was not formed the reaction mixture was extracted with EtOAc (3 X) and the combined organic layers were washed with water, saturated aqueous NaCl, dried (Na2SO4 or MgSO4) and the solvent removed in vacuo to afford the crude product. Purification was carried out by flash column chromatography, prep HPLC, or a combination of both.

[00296] Method D. Amide coupling. To a solution of carboxylic acid (1eq) in DCM (20vol) under nitrogen were added oxalyl chloride (3eq) and DMF (cat). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 30 minutes after which time the solvents were removed in vacuo. DCM (20vol) or THF (20vol) was added, followed by the required amine (1 to 3eq) and triethylamine (2eq) and the reaction mixture was stirred at ambient temperature. The reaction was monitored by LCMS to completion whereupon water was added. The reaction mixture was then extracted with DCM and the organic layer was washed with water, saturated aqueous NaCl, dried over Na2SO4 or MgSO4 and the solvent removed in vacuo to afford the crude product. Purification was carried out by flash column chromatography, prep HPLC, a combination of both or by trituration with an appropriate solvent.

[00297] While some embodiments have been shown and described, various modifications and substitutions may be made thereto without departing from the spirit and scope of the invention. For example, for claim construction purposes, it is not intended that the claims set forth hereinafter be construed in any way narrower than the literal language thereof, and it is thus not intended that exemplary embodiments from the specification be read into the claims. Accordingly, it is to be understood that the present invention has been described by way of illustration and not limitations on the scope of the claims.

What is claimed:

1. At least one chemical entity chosen from compounds of Formula I



Formula I

and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof wherein:

X and Y are independently chosen from –N– and –CH–, provided that at least one of X and Y is –N–;

R_1 is aryl or monocyclic heteroaryl, each of which is substituted with

a first group of the formula –Z-R_6 wherein

Z is chosen from –O–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –$CR_{11}R_{12}$–, –$OCR_{11}R_{12}$–, –NR_{13}–, –$NR_{13}CR_{11}R_{12}$–, –$CR_{11}R_{12}NR_{13}$–, and

–C(O)– where R_{11}, R_{12}, and R_{13} are independently chosen from hydrogen, lower alkyl, hydroxyl, and lower alkoxy,

R_6 is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heterocycloalkyl, provided that if Z is –O–, then R_6 is not optionally substituted benzyl or optionally substituted pyridylmethyl, or

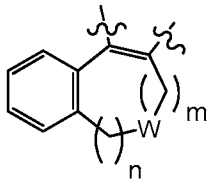
R_6 and R_{13}, taken together with the nitrogen to which they are bound form an optionally substituted 5- to 7-membered heterocycloalkyl ring, and

a second group chosen from halo and lower alkyl optionally substituted with halo, or

R_1 is chosen from: 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, chroman-6-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, 1,3-

benzoxazol-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, benzothiophen-5-yl, benzothiazol-5-yl, benzoimidazol-5-yl, benzofuran-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indazol-5-yl, isoindolin-5-yl, benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridine-5-yl, quinolin-6-yl, quinazolin-6-yl, quinazolin-7-yl, and quinoxalin-6-yl, each of which is optionally substituted, or

R_1 and R_3, taken together with intervening atoms form a bicyclic ring of the formula



which is optionally substituted where m is 0 or 1 and n is 0 or 1, provided that at least one of m and n is 1 and W is –O-, or –N(R_8)- where R_8 is hydrogen or lower alkyl;

R_2 is chosen from hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R_3 is chosen from hydrogen, halo, optionally substituted lower alkyl, hydroxyl, optionally substituted lower alkoxy, and optionally substituted amino;

L is chosen from -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R_4)-, -C(O)N(OR_7)-, -N(R_4)S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R_4)-, and -C(O)N(R_4)-S(O)$_2$-;

R_4 is chosen from hydrogen and lower alkyl;

R_5 is chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl, and optionally substituted heterocycloalkyl; provided that when L is -N(R_4)S(O)$_2$-, then R_5 is not hydrogen, or

R_4 and R_5 taken together with the nitrogen to which they are bound form an optionally substituted 4- to 7-membered heterocycloalkyl ring, which is optionally fused to an optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl ring; or

R_3 and R_5, taken together with the intervening atoms, form an optionally substituted 5- to 7-membered ring; and

R_7 is chosen from hydrogen and lower alkyl;

provided that the compound of Formula I is not chosen from

6-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester;
6-(3-chloro-4-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid;
6-(3-chloro-4-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid methyl ester; and
6-(3-chloro-4-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid.

2. At least one chemical entity of claim 1 wherein R_1 is phenyl substituted with
a first group of the formula $–Z-R_6$ wherein Z is chosen from –O–, –S–, –S(O)–,
$–S(O)_2–$, and $–CR_{11}R_{12}–$; and R_6 is chosen from hydrogen, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, and optionally substituted heterocycloalkyl, and
a second group chosen from halo and lower alkyl optionally substituted with halo.

3. At least one chemical entity of claim 1 or 2 wherein Z is –O–.

4. At least one chemical entity of claim 1 or 2 wherein Z is –S–.

5. At least one chemical entity of claim 1 or 2 wherein Z is $–S(O)_2–$.

6. At least one chemical entity of claim 1 or 2 wherein Z is $–CR_{11}R_{12}–$.

7. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 6 wherein R_6 is chosen from hydrogen, methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, ethyl, 2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethyl, isopropyl, (S)-sec-butyl, (R)-sec-butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, 2-morpholin-4-yl-ethyl, 2-piperidin-1-yl-ethyl, pyrrolidin-3-yl, and tetrahydro-furan-3-yl.

8. At least one chemical entity of claim 1 wherein R_1 is chosen from 3-chloro-4-cyclobutoxy-phenyl, 3-chloro-4-cyclopentyloxy-phenyl, 3-chloro-4-cyclopropoxy-phenyl, 3-chloro-4-isopropoxy-phenyl, 3-chloro-4-methoxy-phenyl, [4-chloro-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl, 3-chloro-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl, 3-chloro-4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl, 4-(S)-sec-butoxy-3-chloro-phenyl, 4-(R)-

sec-butoxy-3-chloro-phenyl, 4-chloro-3-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl, 3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-chloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3-chloro-4-isopropylphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, and 3-fluoro-4-isopropylphenyl, 3,4-bis(methylsulfanyl)phenyl, 3,4-bis(methylsulfonyl)phenyl, 3,4-bis(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(difluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(methylsulfanyl)phenyl, 3-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl, 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropoxymethyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropylmethyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropanesulfinyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropanesulfonyl)phenyl, 3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl, 3-chloro-4-(1-cyclopropoxyethyl)phenyl, 3-chloro-4-cyclopropanecarbonylphenyl, 3-chloro-4-cyclopropylphenyl, 4-(aziridin-1-ylmethyl)-3-chlorophenyl, 3-chloro-4-[(dimethylamino)methyl]phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropylamino)phenyl, 3-chloro-4-[cyclopropyl(methyl)amino]phenyl, 3-chloro-4-[(cyclopropylamino)methyl]phenyl, 3-chloro-4-{[cyclopropyl(methyl)amino]methyl}phenyl, 3-chloro-4-(1-methoxycyclopropyl)phenyl, 4-chloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)oxy]phenyl, 4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-(2-methylpropoxy)phenyl, 4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl, 4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl, 4-chloro-3-methoxyphenyl, 4-chloro-3-cyclopropoxyphenyl, and 3-chloro-4-{[1-(morpholin-4-yl)propan-2-yl]oxy}phenyl.

9. At least one chemical entity of claim 8 wherein R_1 is chosen from 3-chloro-4-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-cyclobutoxy-phenyl, 3-chloro-4-cyclopropoxy-phenyl, 3-chloro-4-isopropoxy-phenyl, 3-chloro-4-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl, 4-(S)-sec-butoxy-3-chloro-phenyl, 4-(R)-sec-butoxy-3-chloro-phenyl, 4-chloro-3-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl, 3-chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-chloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3-chloro-4-isopropylphenyl, 3-fluoro-4-methylphenyl, and 3-fluoro-4-isopropylphenyl, 3,4-bis(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(difluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(trifluoromethoxy)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropoxymethyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropylmethyl)phenyl, 3-chloro-4-

(cyclopropanesulfinyl)phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropanesulfonyl)phenyl, 3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl, 3-chloro-4-(1-cyclopropoxyethyl)phenyl, 3-chloro-4-cyclopropanecarbonylphenyl, 3-chloro-4-cyclopropylphenyl, 4-(aziridin-1-ylmethyl)-3-chlorophenyl, 3-chloro-4-[(dimethylamino)methyl]phenyl, 3-chloro-4-(cyclopropylamino)phenyl, 3-chloro-4-[cyclopropyl(methyl)amino]phenyl, 3-chloro-4-[(cyclopropylamino)methyl]phenyl, 3-chloro-4-{[cyclopropyl(methyl)amino]methyl}phenyl, 3-chloro-4-(1-methoxycyclopropyl)phenyl, 4-chloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)oxy]phenyl, 4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenyl, 4-chloro-3-(2-methylpropoxy)phenyl, 4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl, 4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl, 4-chloro-3-methoxyphenyl, and 4-chloro-3-cyclopropoxyphenyl.

10. At least one chemical entity of claim 1 wherein R_1 is chosen from 1,3-benzodioxol-5-yl, chroman-6-yl, 2,3-dihydrobenzofuran-5-yl, benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 1,3-benzoxazol-6-yl, quinolin-6-yl, and pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl, each of which is optionally substituted with one or two groups chosen from halo, lower alkyl optionally substituted with halo, cycloalkyl, and lower alkoxy optionally substituted with halo.

11. At least one chemical entity of claim 10 wherein R_1 is chosen from 1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl, 8-chloro-chroman-6-yl, 7-chloro-benzofuran-5-yl, 7-chloro-2-cyclopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl, 7-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl, 7-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 7-chloro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 7-chloro-2-cyclopropyl-1,3-benzoxazol-5-yl, 8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 4-chloro-1,3-benzoxazol-6-yl, quinolin-6-yl, and pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl.

12. At least one chemical entity of claim 11 wherein R_1 is chosen from 1,3-benzodioxol-5-yl, 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-yl, 8-chloro-chroman-6-yl, 7-chloro-benzofuran-5-yl, 7-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl, 7-chloro-2-

cyclopropyl-1,3-benzoxazol-5-yl, 8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 4-chloro-1,3-benzoxazol-6-yl, quinolin-6-yl, and pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl.

13. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 12 wherein R_2 is hydrogen.

14. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 12 wherein R_2 is lower alkyl.

15. At least one chemical entity of claim 14 wherein R_2 is methyl or ethyl.

16. At least one chemical entity of claim 15 wherein R_2 is methyl.

17. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 16 wherein R_3 is hydrogen.

18. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 16 wherein R_3 is fluoro or chloro.

19. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 16 wherein R_3 is methyl.

20. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 16 wherein R_3 is $–CH_2OH$.

21. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 20 wherein X is –N–.

22. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 20 wherein Y is –N–.

23. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 20 wherein X and Y are –N–.

24. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 23 wherein L is -C(O)O-.

25. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 23 wherein L is -C(O)N(R_4)-.

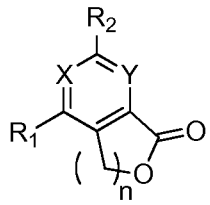
26. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 23 wherein L is -$N(R_4)S(O)_2$-.

27. At least one chemical entity of claim 25 or 26 wherein R_4 is hydrogen.

28. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 27 wherein R_5 is lower alkyl.

29. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 27 wherein R_5 is hydrogen.

30. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 16 wherein the compound of Formula I is chosen from compounds of Formula II



Formula II

wherein n is chosen from 1 and 2.

31. At least one chemical entity of claim 30 wherein n is 1.

32. At least one chemical entity of claim 30 wherein n is 2.

33. At least one chemical entity of claim 1, wherein the compound of Formula I is chosen from

6-(4-Chloro-3-methoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Amino-4-chloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-Chloro-3-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-Chloro-3-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid pyridin-3-ylamide,

6-[4-Chloro-3-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid pyridin-3-yl-amide,

6-(3-Chloro-4-isopropyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-isopropoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-isopropoxy-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-2-methyl-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-cyclopentyloxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Fluoro-4-isopropyl-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-(R)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-(S)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-cyclopropoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-Chloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid,

4-(3-Chloro-4-cyclopropoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid,

6-(4-(R)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyridine-4-carboxylic acid,

6-(4-(S)-sec-Butoxy-3-chloro-phenyl)-pyridine-4-carboxylic acid,

4-(3-Chloro-4-isopropoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid,

4-(3-Chloro-4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid,

6-(3-Chloro-4-cyclobutoxy-phenyl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-Chloro-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-Quinolin-6-yl-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-Chloro-chroman-6-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-Chloro-benzofuran-5-yl)-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[3-Chloro-4-(pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloro-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylate,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]benzenesulfonamide,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-4-fluorobenzene-1-sulfonamide,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethoxy)benzene-1-sulfonamide,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-3-(trifluoromethoxy)benzene-1-sulfonamide,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]-2-fluorobenzene-1-sulfonamide,

N-[6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidin-4-yl]cyclopropanesulfonamide,

6-(8-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylate,

6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5-methylpyrimidine-4-carboxylate,
6-{3-chloro-4-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]phenyl}pyrimidine-4-carboxylate,
6-[3-chloro-4-(cyclopropylmethoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylate,
6-[3-chloro-4-(oxetan-3-yloxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylate,
4-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5H,7H-furo[3,4-d]pyrimidin-7-one,
6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5-(hydroxymethyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
4-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)-5H,6H,8H-pyrano[3,4-d]pyrimidin-8-one,
[(2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-tetrahydroxyoxan-2-yl]methyl 6-(3-chloro-4-cyclopropoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylate,
6-(3-chloro-4-{[1-(morpholin-4-yl)propan-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(cyclopropoxymethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(cyclopropylmethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(cyclopropylsulfanyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(cyclopropanesulfinyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(cyclopropanesulfonyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(1-cyclopropoxyethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-cyclopropanecarbonylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-cyclopropylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[4-(aziridin-1-ylmethyl)-3-chlorophenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{3-chloro-4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid
6-[3-chloro-4-(cyclopropylamino)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(methyl)amino]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{3-chloro-4-[(cyclopropylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-{[cyclopropyl(methyl)amino]methyl}phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-2-cyclopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(furan-2-yl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(1-methoxycyclopropyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2-cyclopropyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-chloro-1,3-benzoxazol-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(quinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-chloro-3-cyclopropoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-chloro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-chloro-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-[4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-{4-chloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chlorobenzo[b]thiophen-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chlorobenzo[d]thiazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chlorobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chlorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-2,3,3a,7a-tetrahydrobenzofuran-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-3a,7a-dihydro-1H-indol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-1-methyl-3a,7a-dihydro-1H-indazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloroquinazolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(5-chloroquinazolin-7-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloroquinoxalin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(8-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(7-chloro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(1-methylcyclopropyl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(3-methyloxetan-3-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-3-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-(1H-pyrrol-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(4-tert-butyl-3-chlorophenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid, and
7-chloro-8-cyclopropoxy-5H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acid.

34. At least one chemical entity of claim 1, wherein the compound of Formula I is chosen from

6-[3-chloro-4-(methylsulfanyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(methylsulfinyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(methylsulfonyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(hydroxy)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-cyclopropanecarbonylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(methoxymethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(1-methoxyethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{3-chloro-4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(cyclopropylamino)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{3-chloro-4-[cyclopropyl(methyl)amino]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(8-chloroquinoxalin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-2-cyclopropyl-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(4-chloro-2-methyl-1,3-benzoxazol-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
4-(3,4-dichlorophenyl)-5-methylpyridine-2-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-{[1-(morpholin-4-yl)propan-2-yl]oxy}phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(cyclopropoxymethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(cyclopropylmethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(1-cyclopropoxyethyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-cyclopropylphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[4-(aziridin-1-ylmethyl)-3-chlorophenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{3-chloro-4-[(cyclopropylamino)methyl]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(3-chloro-4-{[cyclopropyl(methyl)amino]methyl}phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-2-cyclopropyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(furan-2-yl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[3-chloro-4-(1-methoxycyclopropyl)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{8-chloroimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(4-chloro-1,3-benzoxazol-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(quinolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(4-chloro-3-cyclopropoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(4-chloro-3-methoxyphenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[4-chloro-3-(propan-2-yloxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[4-chloro-3-(2-methylpropoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-[4-chloro-3-(trifluoromethoxy)phenyl]pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-{4-chloro-3-[(1,1,1-trifluoropropan-2-yl)oxy]phenyl}pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chlorobenzo[b]thiophen-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chlorobenzo[d]thiazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chlorobenzo[d]oxazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chlorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-3a,7a-dihydro-1H-indol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-1-methyl-3a,7a-dihydro-1H-indazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(8-chloroquinazolin-6-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(5-chloroquinazolin-7-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(7-chloro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(1-methylcyclopropyl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(1-(trifluoromethyl)cyclopropyl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(3-methyloxetan-3-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,
6-(3-chloro-4-(1H-pyrrol-2-yl)phenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid,

6-(4-tert-butyl-3-chlorophenyl)pyrimidine-4-carboxylic acid, and
7-chloro-8-cyclopropoxy-5H-chromeno[4,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acid.

35. A pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity of any one of claims 1 to 34 and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

36. A method of treating a condition or disorder mediated by Kynurenine 3-mono-oxygenase activity in a subject in need of such a treatment which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of at least one chemical entity of any one of claims 1 to 34.

37. The method of claim 36 wherein said condition or disorder involves a neurodegenerative pathology.

38. A packaged pharmaceutical composition comprising at least one pharmaceutical composition according claim 35 and instructions for using the composition to treat a subject suffering from a condition or disorder mediated by Kynurenine 3-mono-oxygenase activity.

39. The packaged pharmaceutical composition according to claim 38, wherein the condition or disorder is Huntington's disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 12/52648

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/44; C07D 401/00 (2012.01)
USPC - 514/354; 544/365
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC: 514/354; 544/365
IPC: A61K 31/44; C07D 401/00 (2012.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/256;514/336;514/338;514/339;514/557 (text search) Find search terms below

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PUBWEST: PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB
Google: Scholar/Patents: kmo inhibitors pyrimidine thio monooxygenase pyridine benzofuranyl kynurenine monooxygenase chlorophenyl thiol sulfonyl pyridinyl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2011/0183957 A1 (WITYAK et al.) 28 July 2011 (28.07.2011) para [0005];[0022];[0023]; 0029];[0030]-[0032];[0044];[0105];[0116]-[0159]	1-6; 8-12 and 33-34
Y	US 2008/0070937 A2 (MUCHOWSKI et al.) 20 March 2008 (20.03.2008) para [0299];[0300]	1-6; 8-12 and 33-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 October 2012 (11.10.2012)	02 NOV 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 12/52648

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7, 13-32 and 35-39
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Inhibidores de Quinurenina-3-Monooxigenasa, Composiciones Farmacéuticas y Métodos de Uso de los Mismos

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de Estados Unidos Nº 61/529.003, presentada el 30 de agosto del 2011 que para todos los fines se incorpora en la presente memoria en su totalidad.

En la presente memoria se proporcionan determinados inhibidores de quinurenina-3-monooxigenasa, composiciones farmacéuticas de los mismos y sus métodos uso.

La quinurenina-3-monooxigenasa (KMO) es una enzima de la ruta de degradación del triptófano que cataliza la conversión de quinurenina (KYN) en 3-hidroxiquinurenina (3-HK), que posteriormente se degrada al agonista de receptores de NMDA excitotóxico QUIN (3-hidroxiantranilato oxigenasa). La 3-OH-KYN y QUIN actúan sinérgicamente, es decir, la 3-OH-KYN potencia significativamente las acciones excitotóxicas de QUIN. Estudios de diversos laboratorios han proporcionado pruebas de que el cambio del metabolismo de la ruta de KYN lejos de la bifurcación de 3-OH-KYN/QUIN aumenta la formación de KYNA neuroprotectora en el cerebro lo que conduce a una neuroprotección. Además de tener efectos en el cerebro, adicionalmente se considera que los inhibidores de KMO influyen en los tejidos periféricos. Por tanto, la inhibición de KMO puede ser útil en el tratamiento de enfermedades periféricas así como de enfermedades cerebrales. Adicionalmente, la relación entre la inhibición de KMO y ascensos de AA (ácido antranílico) también podría tener efectos biológicos significativos.

También se ha indicado que la expresión de KMO aumenta en condiciones inflamatorias o después de estimulación inmunitaria. La 3-OH-KYN, el producto de su actividad, se acumula en el cerebro de ratas neonatales deficientes en vitamina B-6 y produce citotoxicidad cuando se añade a células neuronales en cultivos primarios o cuando se inyecta localmente en el cerebro. Recientemente, se ha indicado que concentraciones relativamente bajas (nanomolar) de 3-OH-KYN pueden provocar la muerte celular apoptótica de neuronas en cultivos neuronales primarios. Estudios de actividad estructural han mostrado de hecho que la 3-OH-KYN, y otros o-amino fenoles, pueden someterse a reacciones oxidativas iniciadas por su conversión a quinoneiminas, un proceso asociado con la producción concomitante de radicales libres derivados del oxígeno. La implicación de estas especies reactivas en la patogénesis de muerte neuronal isquémica se ha estudiado ampliamente en los últimos años y se ha demostrado que la neurotransmisión mediada por radicales libres derivados del oxígeno y el

glutamato cooperan en el desarrollo de la muerte neuronal isquémica.

Recientemente también se ha demostrado que la actividad de KMO está particularmente elevada en el cuerpo ciliar e iris y que la 3-OH-KYN neoformada se secreta en el líquido del cristalino. Una acumulación excesiva de 3-OH-KYN en el cristalino puede producir cataratas.

QUIN es un agonista de un subgrupo de receptores del NMDA y cuando se inyecta directamente en áreas cerebrales destruye la mayoría de las fibras de reserva de cuerpos celulares neuronales de paso y terminales neuronales. QUIN es un agonista relativamente malo del complejo de receptores del NMDA que contiene las subunidades NR2C o NR2D, mientras que interacciona con una afinidad relativamente alta con el complejo de receptores del NMDA que contiene las subunidades NR2A y NR2B. El perfil de neurotoxicidad encontrado después de inyección intraestriatal de QUIN se asemeja al encontrado en el núcleo basal de los pacientes que padecen la enfermedad de Huntington: mientras que la mayoría de las neuronas estriatales intrínsecas se destruyen, las neuronas que se tiñen con NADH-diaforasa (que actualmente se considera que son capaces de expresar óxido nítrico sintetasa) y las neuronas que contienen el neuropéptido Y parecen reservarse junto con terminales axonales y fibras de paso.

Se ha observado que la infusión *in vivo* de KYNA modula la liberación sináptica de neurotransmisores críticos implicados en procesos cognitivos y facultades mentales afectivas, tales como Acetilcolina, dopamina y glutamato; por lo tanto el ascenso de KYNA en el cerebro puede tener efectos en trastornos cognitivos y trastornos que surgen de, o están influenciados por, cambios en los niveles de los neurotransmisores glutamato, dopamina o Ach (tales como Alzheimeres, MCI, PD, esquizofrenia, HD, OCD, Tourette).

In vitro, los efectos neurotóxicos del compuesto se han estudiado en diferentes sistemas de modelos con resultados variables: la exposición crónica de cultivos corticoestriatales organotípicos con respecto a la concentración submicromolar de QUIN produce síntomas de patología histológica, se han obtenido resultados similares después de exposición crónica de células neuronales cultivadas.

En modelos de trastornos neurológicos inflamatorios tales como encefalitis alérgica experimental, infecciones bacterianas y virales, isquemia global prosencefálica o traumatismo espinal, los niveles cerebrales de QUIN son extremadamente elevados. Esta concentración de

QUIN aumentada en el cerebro podría deberse a una concentración circulante elevada de la excitotoxina o a una síntesis de novo aumentada en la microglía activada o en macrófagos de infiltración. En macacos infectados con retrovirus, se ha propuesto que la mayor parte del contenido de QUIN cerebral aumentado (aproximadamente el 98%) se debe a una producción local. De hecho, en áreas de inflamación cerebral, se ha encontrado un fuerte aumento en las actividades de IDO, KMO y quinureninasa.

Estudios previos han demostrado que los agentes capaces de aumentar el contenido de KYNA cerebral producen sedación, analgesia leve, aumento en el umbral convulsivo y neuroprotección contra daños excitotóxicos o isquémicos. Además de las pruebas anteriormente indicadas, recientemente se ha demostrado que diversos compuestos capaces de aumentar la formación de KYNA cerebral pueden producir una fuerte disminución en la neurotransmisión mediada por glutamato (GLU) reduciendo concentraciones de GLU en espacios extracelulares cerebrales.

Sigue existiendo una necesidad de compuestos que sean inhibidores eficaces de KMO y que puedan usarse en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

Se proporciona al menos una entidad química seleccionada de los compuestos de Fórmula I, II o III o de los compuestos de la Tabla 1 o 2, o una sal o profármaco de los mismos farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un método para el tratamiento de una afección o de un trastorno mediado por la actividad de la quinurenina-3-monooxigenasa en un sujeto que necesita tal tratamiento cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

También se proporciona un método para el tratamiento de una afección o trastorno mediado por la actividad de la quinurenina-3-monooxigenasa en un sujeto que necesita tal tratamiento cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

También se proporciona una composición farmacéutica envasada que comprende al

menos una composición farmacéutica descrita en la presente memoria e instrucciones para el uso de la composición para tratar a un sujeto que padece una afección o un trastorno mediado por la actividad de la quinurenina-3-monooxigenasa.

Como se usan en la presente memoria descriptiva, se entiende que las siguientes palabras, frases y símbolos tienen generalmente los significados que se exponen a continuación, excepto cuando el contexto en el que se usen indique otra cosa. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados de principio a fin:

Una raya ("-") que no está entre dos letras o símbolos se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ está unido a través del átomo de carbono.

Por "opcional" u "opcionalmente" se entiende que el hecho o circunstancia descrita posteriormente puede suceder o no, y que la descripción incluye casos en los que el hecho o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" incluye "alquilo" y "alquilo sustituido" como se define más adelante. Se entenderá por los expertos en la materia, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente poco factible, sintéticamente no factible y/o intrínsecamente inestable.

"Alquilo" incluye cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, normalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo alquilo C_1-C_6 incluye alquilo de cadena lineal y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. Alquileno es otro subconjunto de alquilo, referido a los mismos restos que alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos alquileno normalmente tienen de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquileno C_0 indica un enlace covalente y alquileno C_1 es un grupo metileno. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número específico de carbonos, pretenden incluirse todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; por lo tanto, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos.

"Cicloalquilo" indica un grupo de anillo hidrocarburo saturado, que tiene el número

especificado de átomos de carbono, normalmente de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo así como grupos de anillos saturados puenteados y encerrados tales como norbornano.

Por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Un grupo alcoxi pretende incluir adicionalmente un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que está unido igualmente a través de un puente oxígeno. Los grupos alcoxi tendrán normalmente de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 carbonos.

"Arilo" incluye:

anillos aromáticos, carbocíclicos, de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;

sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y

sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos, carbocíclicos, de 5 y 6 miembros, condensados con anillos heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contienen 1 o más heteroátomos elegidos entre N, O y S, con la condición de que el punto de unión esté en el anillo aromático carbocíclico. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen valencias libres en los átomos del anillo se nombran como radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes obtenidos a partir de radicales hidrocarburo policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por retirada de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Arilo, sin embargo, no incluye ni coincide de ningún modo con heteroarilo, que se define por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos está condensado con un anillo heterocicloalquilo aromático, el sistema de anillos resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en la presente memoria.

El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Heteroarilo" incluye:

anillos monocíclicos, aromáticos, de 5 a 7 miembros, que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo carbono los átomos restantes del anillo; y

anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en algunas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo carbono los átomos restantes del anillo y donde al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo aromático, heterocicloalquilo, de 5 a 7 miembros, condensado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Por ejemplo, heteroarilo también incluye un anillo aromático, heterocicloalquilo, de 5 ó 6 miembros, condensado con un anillo arilo de 5 a 7 miembros. Para dichos sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos condensados en los que solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo supera 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, (numerados desde la posición de engarce a la que se le asigna la prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxadiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, benzooxazolilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes obtenidos a partir de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por retirada de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no incluye ni coincide con arilo como se ha definido anteriormente.

Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes óxido ($-O^-$), tales como N-óxidos de piridinilo.

Por "heterocicloalquilo" se entiende un solo anillo alifático, normalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. "Heterocicloalquilo" también se refiere a anillos aromáticos, carbocíclicos, de 5 y 6 miembros, condensados con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos entre N, O y S, con la condición de que el punto de unión esté en el anillo heterocicloalquilo. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (numerados desde la posición del engarce a la que se le asigna la prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperdilo y 2,5-piperzinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, incluyendo 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerado desde el oxígeno al que se le asigna la prioridad 1). Heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

El término "sustituido", como se usa en la presente memoria, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo o grupo designado está reemplazado por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O) entonces se reemplazan 2 hidrógenos del átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Un compuesto adecuado o estructura estable pretende implicar un compuesto que es lo suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción, y a la posterior formulación en forma de un agente que tiene al menos utilidad práctica. A menos que se especifique otra cosa, los sustituyentes se nombran en la estructura principal. Por ejemplo, debe entenderse que cuando se indica (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente con la estructura principal está en la parte alquilo.

Los términos "sustituidos" alquilo (incluyendo, pero sin limitación, alquilo inferior), cicloalquilo, arilo (incluyendo, pero sin limitación, fenilo), heterocicloalquilo (incluyendo, pero sin limitación, morfolin-4-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo, indolin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo e isoindolin-2-ilo) y heteroarilo

(incluyendo, pero sin limitación, piridinilo), a menos que se defina expresamente otra cosa, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, en los que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente elegido independientemente entre:

-R^a, -OR^b, -O(alquil C_1-C_2)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se reemplazan por un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, oxo (como un sustituyente para heterocicloalquilo), nitro, -COR^b, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$ y -$NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se elige entre alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se elige entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se elige entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido está sin sustituir o independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, aril-alquil C_1-C_4-, heteroaril-alquil C_1-C_4-, haloalquil C_1-C_4-, -Oalquilo C_1-C_4, -Oalquilfenilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-OH, -alquil C_1-C_4-O-alquilo C_1-C_4, -Ohaloalquilo C_1-C_4, halo, -OH, -NH_2, -alquil C_1-C_4-NH_2, -N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4), -NH(alquilfenilo C_1-C_4), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para heteroarilo), -CO_2H, -C(O)Oalquilo C_1-C_4, -CON(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), -$CONH_2$, -NHC(O)(alquilo C_1-C_4), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C_1-C_4, -C(O)fenilo C_1-C_4, -C(O)haloalquilo C_1-C_4, -OC(O)alquilo C_1-C_4, -SO_2(alquilo C_1-C_4), -SO_2(fenilo), -SO_2(haloalquilo C_1-C_4), -SO_2NH_2, -SO_2NH(alquilo C_1-C_4), -SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(alquilo C_1-C_4), -$NHSO_2$(fenilo) y -$NHSO_2$(haloalquilo C_1-C_4).

La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido)), donde "alquilo sustituido" es como se ha descrito en la presente memoria. "Alcoxi sustituido " también incluye glucósidos (es decir, grupos glicosilo) y derivados de ácido ascórbico.

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo $–NHR^d$ o $–NR^dR^d$ en el que cada R^d es independientemente elegidos entre: hidroxi, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo, cada uno como se describe en la presente memoria, y con la condición de que solo un R^d pueda ser hidroxilo. La expresión "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos $–NHR^d$, y cada NR^dR^d como se ha descrito anteriormente. Los N-óxidos pueden prepararse por tratamiento del grupo amino correspondiente, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. El experto en la materia está familiarizado con condiciones de reacción para realizar la N-oxidación.

"Aminocarbonilo" incluye un grupo de la fórmula –(C=O)(amino opcionalmente sustituido) en la que el amino sustituido es como se ha descrito en la presente memoria.

"Acilo" se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroaril)-C(O)-; y (heterocicloalquil)-C(O)-, donde el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se han descrito en la presente memoria. Los grupos acilo tiene el número indicado de átomos de carbono, estando incluido el carbono del grupo ceto en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo acilo C_2 es un grupo acetilo que tiene la fórmula $CH_3(C=O)$-.

Por "alcoxicarbonilo" se entiende un grupo éster de la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Por lo tanto, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unido a través de su oxígeno al enlazador carbonilo.

Por "amino" se entiende el grupo $-NH_2$.

El término "sulfinilo" incluye los grupos: -S(O)-(alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido), -S(O)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-

(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

El término "sulfonilo" incluye los grupos -S(O_2)-(alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido), -S(O_2)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O_2)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(heterocicliloxi opcionalmente sustituido); y -S(O_2)-(amino opcionalmente sustituido).

La expresión "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquil sustituido)-C(O)-; (cicloalquil sustituido)-C(O)-; (aril sustituido)-C(O)-; (heteroaril sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquil sustituido)-C(O)-, donde el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos son como se describen en la presente memoria.

La expresión "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquil sustituido)-O-C(O)- donde el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y donde el alquilo sustituido es como se ha descrito en la presente memoria.

"Glucósidos" se refiere a cualquiera de diversos derivados de azúcar que contienen un grupo no azúcar unido a un átomo de oxígeno o de nitrógeno de un azúcar y que después de la hidrólisis producen ese azúcar. Un ejemplo de un grupo glicosilo es glucosilo.

"Derivados de ácido ascórbico" se refiere a cualquiera de diversos derivados que contienen un grupo no azúcar unido a un átomo de oxígeno o de nitrógeno de ácido ascórbico y que después de la hidrólisis producen ácido ascórbico (es decir, (R)-5-((S)-1,2-dihidroxietil)-3,4-dihidroxifuran-2(5H)-ona).

Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede realizarse, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida a alta presión quiral (HPLC). Además, dichos compuestos incluyen las formas Z y E (o formas *cis* y *trans*) de los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria existen en diversas formas

tautoméricas, el término "compuesto" pretende incluir todas las formas tautoméricas del compuesto. Dichos compuestos también incluyen formas quirales, incluyendo polimorfos y clatratos. De forma análoga, el término "sal" pretende incluir todas las formas tautoméricas y formas cristalinas del compuesto.

Las entidades químicas incluyen, pero sin limitación, los compuestos descritos en la presente memoria y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos indicados en la presente memoria incluyen sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria están en forma de sales farmacéuticamente aceptables y profármacos. Por lo tanto, las expresiones "entidad química" y "entidades químicas" también incluyen sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y mezclas de los mismos.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero sin limitación, sales con ácidos inorgánicos, tales como hidroclorato, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato, tales como acetato, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH donde n es 0-4, y sales similares. De forma análoga, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si los compuestos descritos en la presente memoria pueden obtenerse en forma de una sal de adición de ácidos, la base libre puede obtenerse por basificación de una solución de la sal de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácidos a partir de compuestos básicos. Los expertos en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

Como se ha indicado anteriormente, los profármacos también están dentro del alcance de las entidades químicas descritas en la presente memoria. En algunas realizaciones, los "profármacos" descritos en la presente memoria incluyen cualquier compuesto que se convierta

en un compuesto de Fórmula I-III cuando se administra a un paciente, por ejemplo, después del procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de grupos funcionales, tales como un grupo ácido carboxílico, en los compuestos de Fórmula I-III. Los profármacos ejemplares de un grupo ácido carboxílico incluyen, pero sin limitación, ésteres de ácido carboxílico tales como ésteres de alquilo, ésteres de hidroxialquilo, ésteres de arilalquilo y ésteres de ariloxialquilo. Otros profármacos ejemplares incluyen ésteres de alquilo inferior tales como éster etílico, ésteres de aciloxialquilo tales como pivaloiloximetilo (POM), glucósidos, y derivados de ácido ascórbico.

Otros profármacos ejemplares incluyen amidas de ácidos carboxílicos. Los profármacos de amida ejemplares incluyen amidas metabólicamente lábiles que se forman, por ejemplo, con una amina y un ácido carboxílico. Las aminas ejemplares incluyen NH_2, aminas primarias y secundarias tales como NHR^x, y NR^xR^y, donde R^x es hidrógeno, alquilo (C_1-C_{18}), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquil (C_1-C_4)-, arilo (C_6-C_{14}) que está sin sustituir o sustituido con un resto alquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), flúor, o cloro; heteroaril-, aril (C_6-C_{14})-alquil (C_1-C_4)- donde el arilo está sin sustituir o sustituido con un resto alquilo (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_2), flúor, o cloro; o heteroaril-alquil (C_1-C_4)- y donde R^y tiene los significados indicados para R^x con la excepción de hidrógeno o donde R^x y R^y, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Un análisis de profármacos se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y en Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. El término "compuesto" pretende incluir solvatos de compuestos. De forma análoga, "sales" incluye solvatos de sales. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemi-hidratos.

Un "quelato" es forma por la coordinación de un compuesto con un ion de metal en dos puntos (o más). El término "compuesto" pretende incluir quelatos de compuestos. De forma análoga, "sales" incluye quelatos de sales.

Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de Van der Waals, enlace de hidrógeno, e interacciones electrostáticas (también denominadas enlace iónico). Dichos complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto".

La expresión "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como un aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo, relativamente electronegativo (también conocido como un donador de enlace de hidrógeno). El donador y los aceptores de enlace de hidrógeno adecuados son bien reconocidos en la química (G. C. Pimentel y A. L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor y O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research, 17, pp. 320-326 (1984)).

"Aceptor de enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que comprende un oxígeno o nitrógeno, tal como un oxígeno o nitrógeno que está sp^2 –hibridado, un oxígeno de éter, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

La expresión "donador de enlace de hidrógeno" se refiere a un oxígeno, nitrógeno o carbono heteroaromático que tiene un grupo hidrógeno que contiene un nitrógeno del anillo o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno del anillo.

Como se usan en la presente memoria, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y pretenden indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas que pueden unirse a un enlace o a otros fragmentos de moléculas.

La expresión "agente activo" se usa para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En algunas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico anti-neurodegenerativo.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” de una entidad química descrita en la presente memoria significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un ser humano o a un sujeto no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como, por ejemplo, la mejora de síntomas, la disminución del avance de la enfermedad o la prevención de la enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir los

síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de KMO y modulación de los metabolitos de la ruta de la quinurenina (tales como quinurenina, ácido quinurénico, ácido antranílico, 3-OH-quinurenina, ácido 3-OH antranílico o ácido quinolínico). En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para tratar los síntomas de la ruta o enfermedad neurodegenerativa. En algunas realizaciones una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir los síntomas o efectos secundarios de una enfermedad neurodegenerativa. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir significativamente el nivel de muerte celular neuronal. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir significativamente el nivel de QUIN asociado con muerte celular neuronal. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para efectuar un aumento en el nivel de KYNA asociado con muerte celular neuronal. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para aumentar las propiedades anticonvulsivas y neuroprotectoras asociadas con niveles disminuidos de QUIN y niveles aumentados de KYNA. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular un proceso inflamatorio en el organismo, incluyendo, pero sin limitación, inflamación en el cerebro, médula espinal y sistema nervioso periférico o meninges. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para modular la producción de citocinas encargadas de crear una respuesta inmunitaria eficaz (tal como IL-1 beta o TNF-alfa) o una cantidad suficiente para influir en la actividad proinflamatoria de monocitos/macrófagos en la periferia o en el cerebro en condiciones en las que la barrera hematoencefálica está comprometida, tal como en la esclerosis múltiple).

En los métodos descritos en la presente memoria para tratar un trastorno neurodegenerativo, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente, cuando se administra a un paciente, para disminuir de manera detectable el avance de la enfermedad neurodegenerativa o para prevenir que el paciente, al cual se administra la entidad química, presente los síntomas de la enfermedad neurodegenerativa. En algunos métodos descritos en la presente memoria para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente para producir una disminución, que puede detectarse, en el nivel de muerte celular

neuronal. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química, descrita en la presente memoria, que es suficiente para disminuir significativamente el nivel de muerte neuronal efectuando una disminución que puede detectarse en la cantidad de QUIN y un aumento en la cantidad de quinurenina, KYNA o ácido antranílico.

Además, se considera que una cantidad es una cantidad terapéuticamente eficaz si esta se caracteriza como tal por al menos uno de los criterios o condiciones experimentales anteriores, independientemente de cualquier resultado incongruente o contradictorio en un conjunto diferente de criterios o condiciones experimentales.

El término “inhibición” indica una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológico. La “inhibición de la actividad de la KMO” se refiere a una disminución en la actividad de la KMO como una respuesta directa o indirecta de la presencia de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, con respecto a la actividad de la KMO en ausencia de al menos una entidad química. La disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con la KMO, o deberse a la interacción de la entidad (o entidades) química descrita en la presente memoria con uno o más factores distintos que a su vez influyen en la actividad de la KMO. Por ejemplo, la presencia de la entidad (o entidades) química puede disminuir la actividad de la KMO uniéndose directamente a la KMO, produciendo (directa o indirectamente) que otro factor disminuya la actividad de la KMO, o disminuya (directa o indirectamente) la cantidad de KMO presente en la célula o en el organismo.

La “inhibición de la actividad de la KMO” se refiere a una disminución en la actividad de la KMO como una respuesta directa o indirecta de la presencia de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, con respecto a la actividad de KMO en ausencia de al menos una entidad química. La disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con la KMO o con uno o más factores distintos que a su vez influyen en la actividad de la KMO.

La inhibición de la actividad de la KMO también se refiere a una inhibición, que puede observarse, de 3-HK y producción de QUIN en un ensayo convencional tal como el ensayo descrito a continuación. La inhibición de la actividad de la KMO también se refiere a un aumento, que puede observarse, en la producción de KYNA. En algunas realizaciones, la

entidad química descrita en la presente memoria tiene un valor de CI_{50} menor o igual a 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI_{50} menor o igual a menos de 100 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de CI_{50} menor o igual a 10 nanomolar.

La “actividad de la KMO” también incluye la activación, la redistribución, la reorganización, o la terminación de una o más de las diversas proteínas de membrana asociadas con la KMO (tales como los receptores encontrados en las mitocondrias), o sitios de unión que pueden someterse a redistribución y terminación que pueden iniciar la transducción de señales. La actividad de la KMO también puede modular la disponibilidad de la quinurenina, lo que puede influir en la síntesis o producción de QUIN, KYNA, ácido antranílico, y/o 3-HK.

Una “enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la KMO” es una enfermedad en la que la inhibición de la KMO proporciona un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, la disminución en el avance de la enfermedad, la prevención o retraso de la aparición de la enfermedad, la prevención o mejoría de una respuesta inflamatoria o la inhibición de una actividad aberrante y/o muerte de determinados tipos de células (tales como células neuronales).

“Tratamiento” o “tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad de un paciente, que incluye:

a) la prevención de la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;

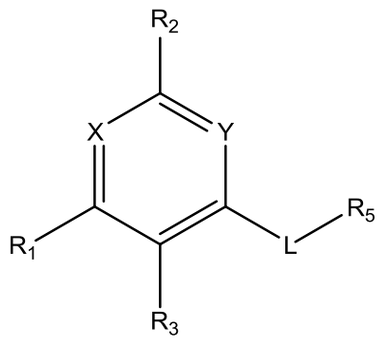
b) la inhibición del avance de la enfermedad;

c) la disminución o detención del desarrollo de los síntomas clínicos; y/o

d) el alivio de la enfermedad, es decir, producir la regresión de los síntomas clínicos.

Un “sujeto” o un “paciente” se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será el objeto del tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en la presente memoria pueden ser útiles tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero; y en algunas realizaciones el sujeto es un ser humano.

Se proporciona al menos una entidad química elegida entre compuestos de Fórmula I



Fórmula I

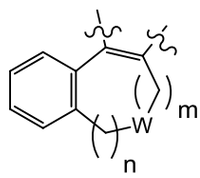
y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, en la que:

X e Y se eligen independientemente entre –N– y –CH–, con la condición de que al menos uno de X e Y sea –N–;

R_1 se elige entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_2 se elige entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_3 se elige entre hidrógeno, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido y amino opcionalmente sustituido, o R_1 y R_3, tomados junto con los átomos implicados, forman un anillo bicíclico de la fórmula



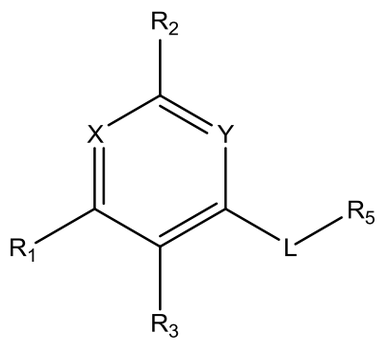
que está opcionalmente sustituido, en la que m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1, con la condición de que al menos uno de m y n sea 1 y W sea –O-, o $–N(R_8)-$ donde R_8 es hidrógeno o alquilo inferior;

L se elige entre $-C(O)O-$, $-C(O)N(R_4)-$, $-N(R_4)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_4)$, $-C(O)N(R_4)S(O)_2-$, $-C(O)-$ y $-C(=N)-OR_7-$ donde R_7 es hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que si L es $-C(O)N(R_4)-$, entonces R_5 también pueda ser alcoxi inferior; y

R_4 y R_5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo

heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que está opcionalmente condensado con un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Al menos una entidad química elegida entre compuestos de Fórmula II



Fórmula II

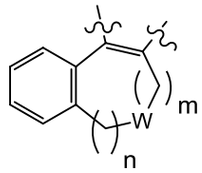
y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, en la que:

X e Y se eligen independientemente entre –N– y –CH–, con la condición de que al menos uno de X e Y sea –N–;

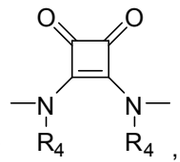
R_1 se elige entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_2 se elige entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_3 se elige entre hidrógeno, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido y amino opcionalmente sustituido, o R_1 y R_3, tomados junto con los átomos implicados, forman un anillo bicíclico de la fórmula



que está opcionalmente sustituido, en la que m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1, con la condición de que al menos uno de m y n sea 1 y W sea –O-, o –N(R_8)- donde R_8 es hidrógeno o alquilo inferior;

L se elige entre -C(O)N(R_4)S(O)$_2$-, -C(O)-, -C(=N)-OR_7 y  , donde R_7 es hidrógeno o alquilo inferior; y

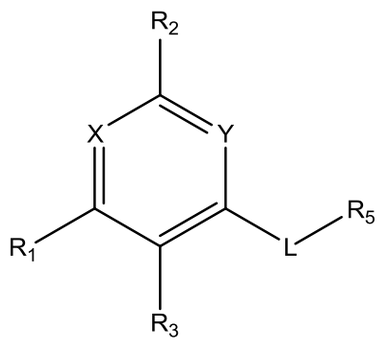
R_4 se elige entre hidrógeno y alquilo inferior;

R_5 se elige entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; con la condición de que cuando L es –C(O)N(R_4)S(O)$_2$-, entonces R_5 no sea hidrógeno, o

R_4 y R_5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que está opcionalmente condensado con un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, o

R_3 y R_5, tomados junto con los tomos implicados, forman un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

También se proporciona al menos una entidad química elegida entre compuestos de Fórmula III



Fórmula III

y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, en la que:

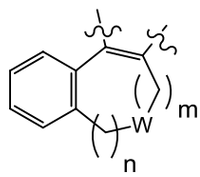
X e Y se eligen independientemente entre –N– y –CH–, con la condición de que al

menos uno de X e Y sea –N–;

R_1 se elige entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_2 se elige entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_3 se elige entre amino opcionalmente sustituido y alquilo inferior sustituido con hidroxilo o alcoxi inferior, o R_1 y R_3, tomados junto con los átomos implicados, forman un anillo bicíclico de la fórmula



que está opcionalmente sustituido, en la que m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1, con la condición de que al menos uno de m y n sea 1 y W sea –O-, o $–N(R_8)-$ donde R_8 es hidrógeno o alquilo inferior,

L se elige entre -C(O)O-, $-C(O)N(R_4)-$, $-N(R_4)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R_4)-$, $-C(O)N(R_4)S(O)_2-$, -C(O)- y $-C(=N)-OR_7-$ donde R_7 es hidrógeno o alquilo inferior, con la condición de que si L es $-C(O)N(R_4)-$, entonces R_5 también pueda ser alcoxi inferior; y

R_4 se elige entre hidrógeno y alquilo inferior;

R_5 se elige entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; con la condición de que cuando L es $-N(R_4)S(O)_2-$, entonces R_5 no sea hidrógeno, o

R_3 y R_5, tomados junto con los tomos implicados, forman un anillo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o

R_4 y R_5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que está opcionalmente condensado con un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, X es –N–.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, Y es –N–.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, X e Y son –N–.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 se elige entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos elegidos independientemente entre $-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se elige entre alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se elige entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se elige entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido está sin sustituir o independientemente sustituido con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_4, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, aril-alquil C_1-C_4-, heteroaril-alquil C_1-C_4-, haloalquil C_1-C_4-, -Oalquilo C_1-C_4, -Oalquilfenilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-OH, -Ohaloalquilo C_1-C_4, halo, -OH, $-NH_2$, -alquil C_1-C_4-NH_2, -N(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4), -NH(alquilfenilo C_1-C_4), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para heteroarilo), $-CO_2H$, -C(O)Oalquilo C_1-C_4, -CON(alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, -

NHC(O)(alquilo C_1-C_4), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4), -N(alquil C_1-C_4)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C_1-C_4, -C(O)fenilo C_1-C_4, -C(O)haloalquilo C_1-C_4, -OC(O)alquilo C_1-C_4, -SO_2(alquilo C_1-C_4), -SO_2(fenilo), -SO_2(haloalquilo C_1-C_4), -SO_2NH_2, -SO_2NH(alquilo C_1-C_4), -SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(alquilo C_1-C_4), -$NHSO_2$(fenilo) y -$NHSO_2$(haloalquilo C_1-C_4).

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 se elige entre arilo y heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos o tres grupos elegidos entre halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido e hidroxilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos elegidos entre halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido e hidroxi.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos elegidos entre halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido e hidroxi.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos elegidos entre halo, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior e hidroxi.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos elegidos entre halo, alquilo inferior y trifluorometilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 se elige entre fenilo, 2,4-difluorofenilo, 3-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-5-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-5-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-6-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-metil-fenilo, 3-bromo-fenilo y 3-fluoro-fenilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 se elige entre 2-trifluorometilfenilo,

3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo y 3,5-diclorofenilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos elegidos entre halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido e hidroxi.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos elegidos entre halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido e hidroxi.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos elegidos entre halo, alquilo inferior, trifluorometilo, alcoxi inferior e hidroxi.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos elegidos entre halo, alquilo inferior y trifluorometilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_1 se elige entre piridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo y 5-cloropiridin-3-ilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_2 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_2 es alquilo inferior.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_2 es metilo o etilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_2 es metilo.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_3 es $–CH_2OH$.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_3 es $–NH_2$.

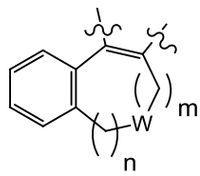
En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_3 es $–CH_2OCH_3$.

En algunas realizaciones de Fórmula I o II, R_3 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de Fórmula I o II, R_3 es flúor.

En algunas realizaciones de Fórmula I o II, R_3 es metilo.

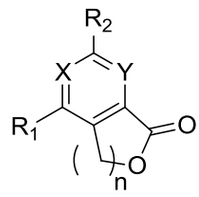
En algunas realizaciones, R_1 y R_3, tomados junto con los átomos implicados, forman un anillo bicíclico de la fórmula



que está opcionalmente sustituido, en la que m es 0 ó 1 y n es 0 ó 1, con la condición de que al menos uno de m y n sea 1 y W sea –O-, o –N(R_8)- donde R_8 es hidrógeno o alquilo inferior.

En algunas realizaciones, W es –O-. En algunas realizaciones, W es –N(R_8)- donde R_8 es hidrógeno o alquilo inferior. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, cada uno de m y n es 1.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula III se elige entre compuestos de Fórmula IV



Fórmula IV

en la que n se elige entre 1 y 2 y X, Y, R_1 y R_2 son como se han descrito para compuestos de Fórmula III.

En algunas realizaciones de Fórmula IV, n es 1.

En algunas realizaciones de Fórmula IV, n es 2.

En algunas realizaciones de Fórmula I o III, L es -C(O)O-.

En algunas realizaciones de Fórmula I o III, L es -C(O)N(R_4)-.

En algunas realizaciones de Fórmula I o III, L es -N(R_4)S$(O)_2$-.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, L es -C(O)N(R_4)S$(O)_2$-.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, L es -C(O)-.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, L es -C(=N)-OR_7-.

En algunas realizaciones de Fórmula II o III, R_4 es hidrógeno.

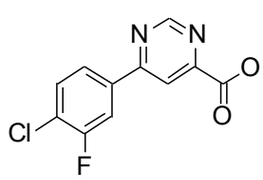
En algunas realizaciones de Fórmula II o III, R_5 es alquilo inferior.

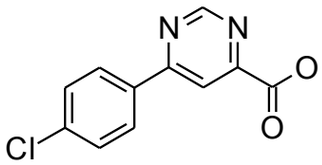
En algunas realizaciones de Fórmula II o III, R_5 es hidrógeno.

En algunas realizaciones de Fórmula I, II o III, R_4 y R_5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_4 y R_5 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo elegidos entre 3-oxopiperazin-1-ilo, 5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-ilo, 4-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilo, piperidin-1-ilo, azetidin-3-ilo, 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilo, 3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-ilo, 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-ilo, 4-oxohexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-ilo, 4-oxodihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazinan-5-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6-ilo, 5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilo y 2,4,5,7-tetrahidro-6H-pirazolo[3,4-c]piridin-6-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

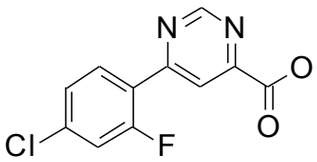
También se proporciona al menos una entidad química elegida entre los compuestos indicados en la Tabla 1 ó 2 a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos.

TABLA 1

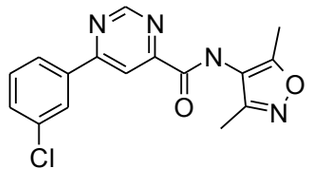
Estructura	**Nombre IUPAC**
	Ácido 6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



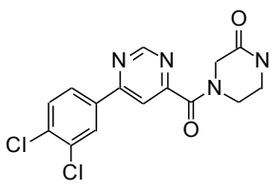
Ácido 6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



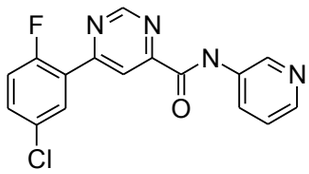
Ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



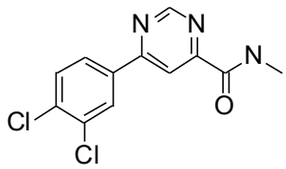
(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



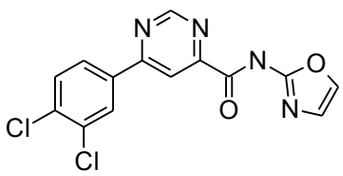
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-2-ona



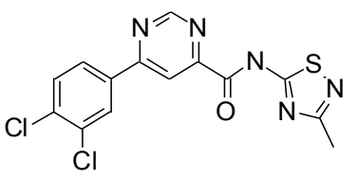
Piridin-3-il-amida del ácido 6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



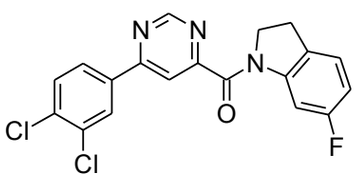
Metilamida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



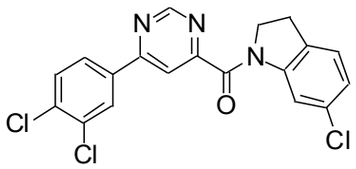
Oxazol-2-il-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



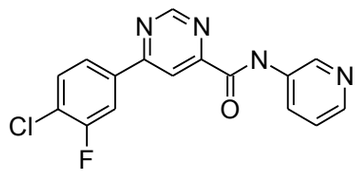
(3-Metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



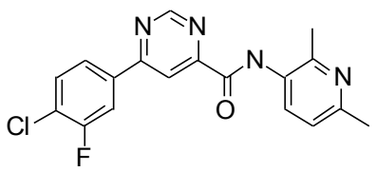
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-(6-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona



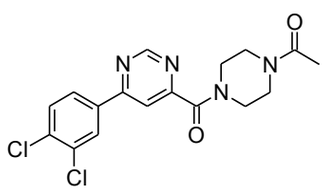
(6-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-metanona



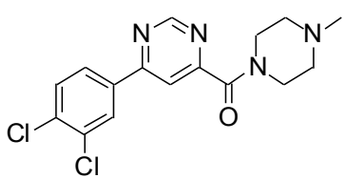
Piridin-3-il-amida del ácido 6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



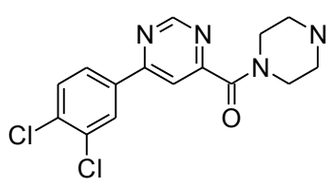
(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-amida del ácido 6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



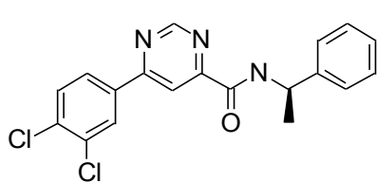
1-{4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona



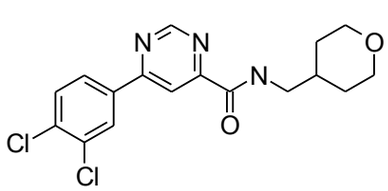
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona



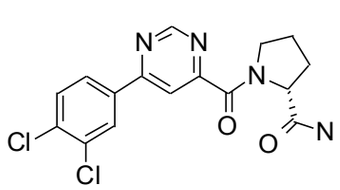
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il-metanona



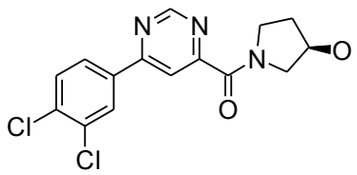
((R)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



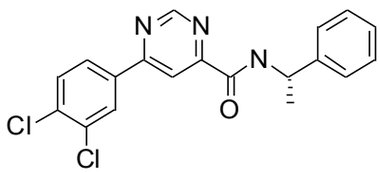
(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



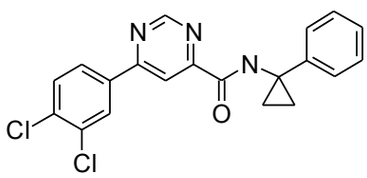
Amida del ácido (R)-1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico



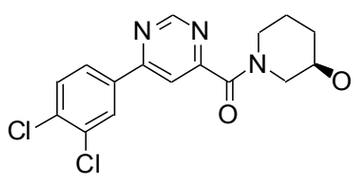
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona



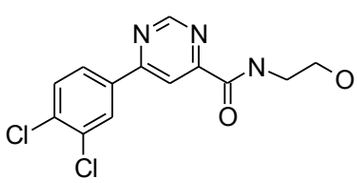
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



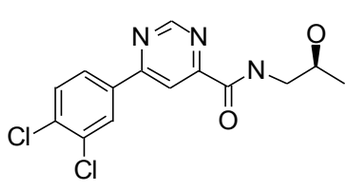
(1-Fenil-ciclopropil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



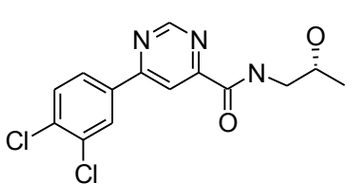
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona



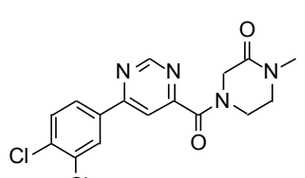
(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



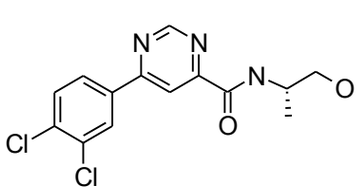
((S)-2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



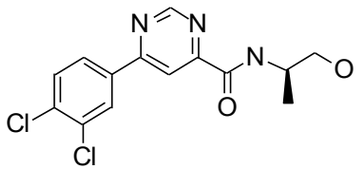
((R)-2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



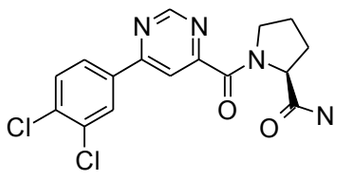
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-1-metil-piperazin-2-ona



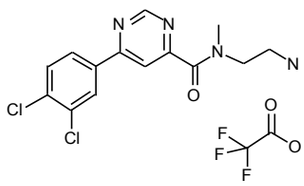
((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



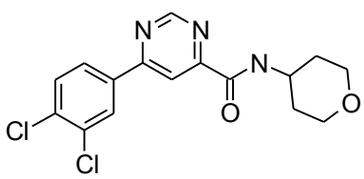
((R)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



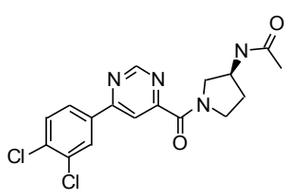
Amida del ácido (S)-1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico



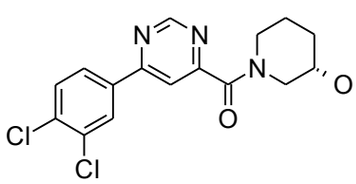
(2-Amino-etil)-metil-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoro-acético



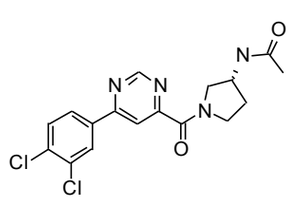
(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



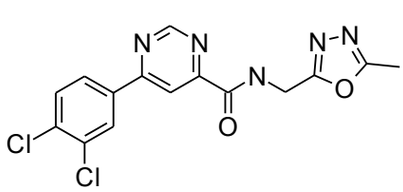
N-{(S)-1-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida



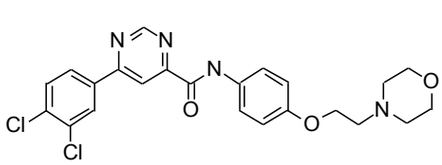
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona



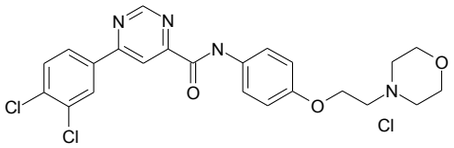
N-{(R)-1-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida



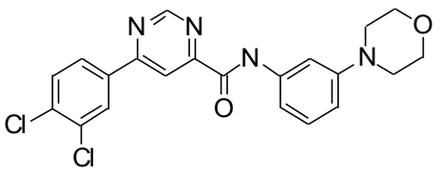
(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



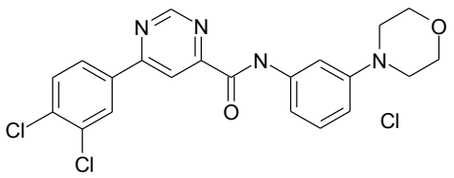
[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



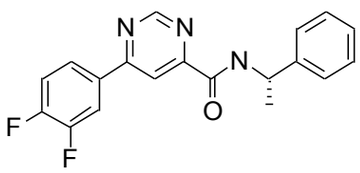
Sal hidrocloruro de [4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



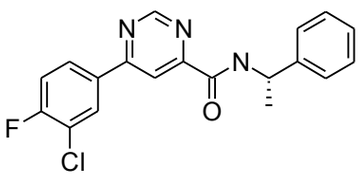
(3-Morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



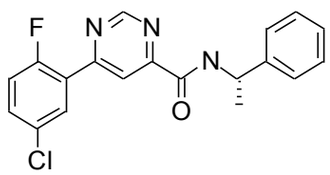
Sal hidrocloruro de (3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



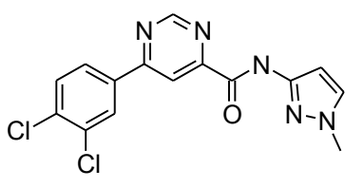
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



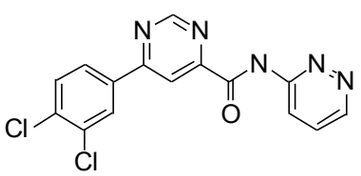
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



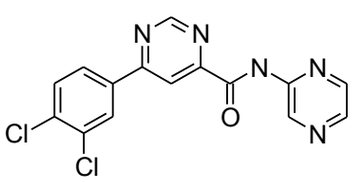
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



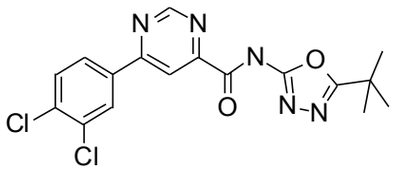
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



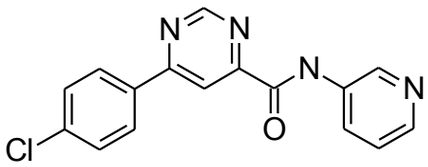
Piridazin-3-il-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



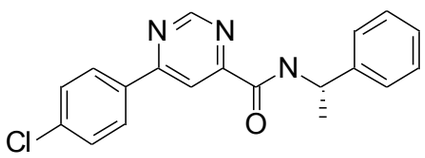
Pirazin-2-il-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



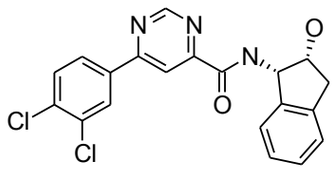
(5-terc-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



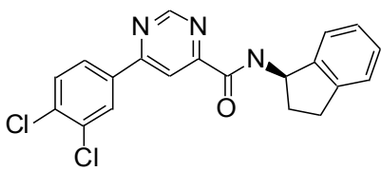
Piridin-3-il-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



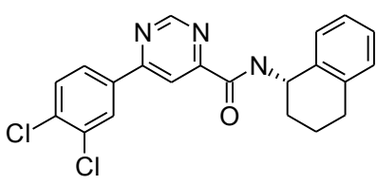
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



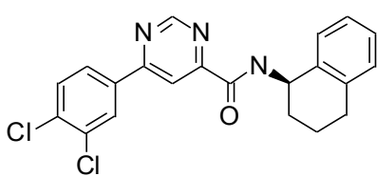
((1S,2R)-2-Hidroxi-indan-1-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



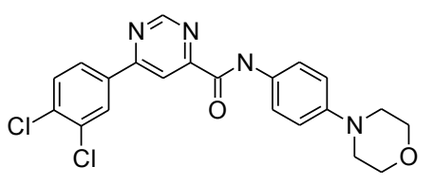
(R)-Indan-1-ilamida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



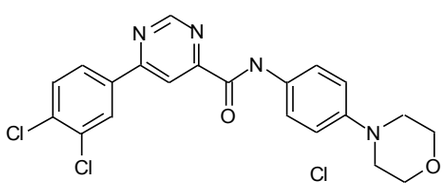
(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1S-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



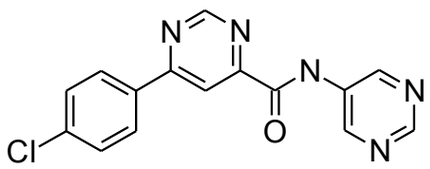
(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1R-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



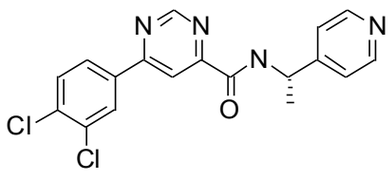
(4-Morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



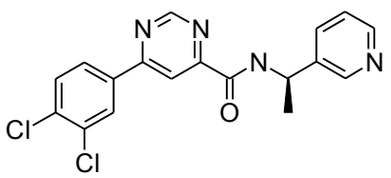
Sal hidrocloruro de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



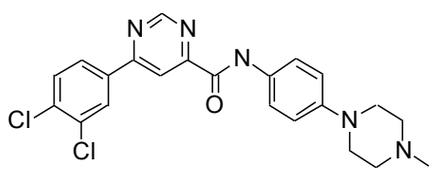
Pirimidin-5-ilamida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



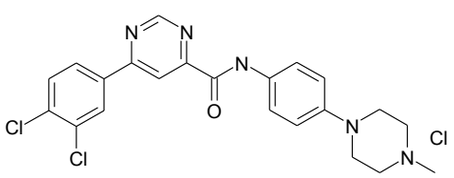
((S)-1-Piridin-4-il-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



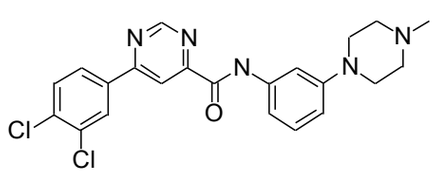
((R)-1-Piridin-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



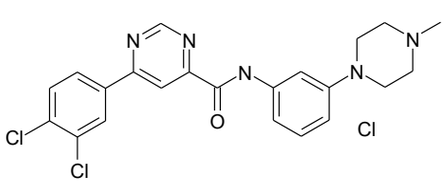
[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



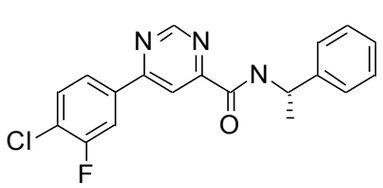
Sal hidrocloruro de [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



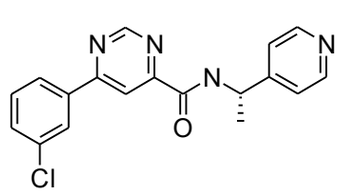
[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



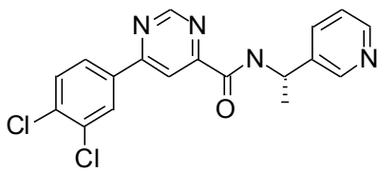
Sal hidrocloruro de [3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



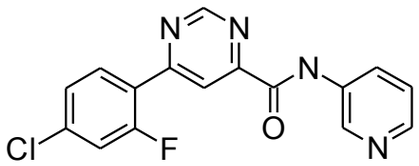
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



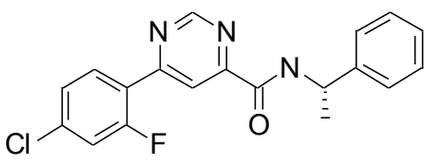
((S)-1-Piridin-4-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



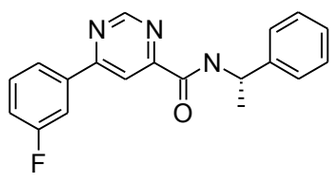
((S)-1-Piridin-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



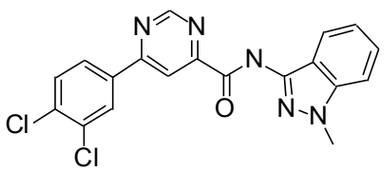
Piridin-3-il-amida del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



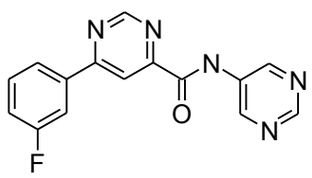
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



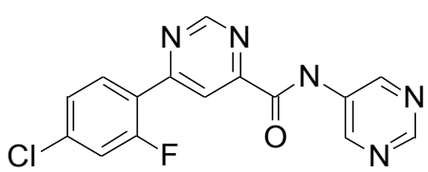
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



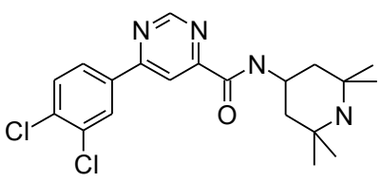
(1-Metil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



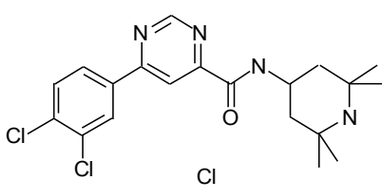
Pirimidin-5-il-amida del ácido 6-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



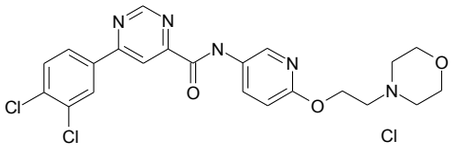
Pirimidin-5-il-amida del ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



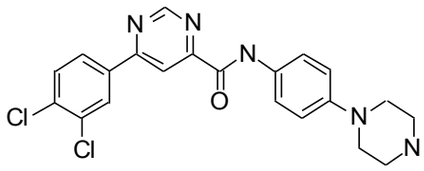
(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



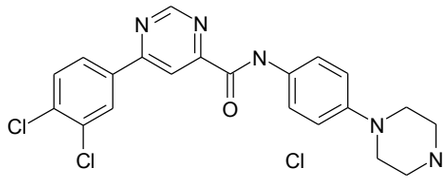
Sal hidrocloruro de (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



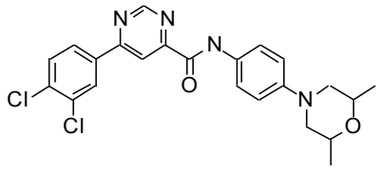
Sal hidrocloruro de [6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



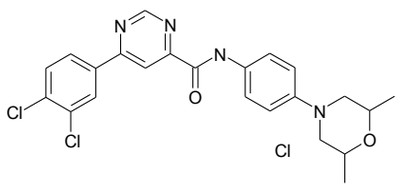
(4-Piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



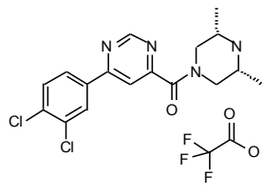
Sal hidrocloruro de (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



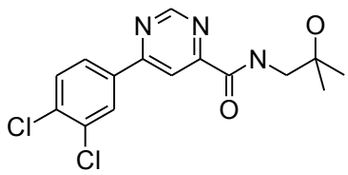
[4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



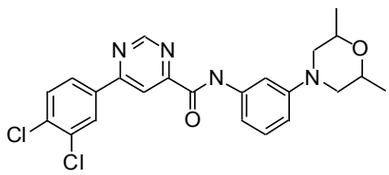
Sal hidrocloruro de [4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



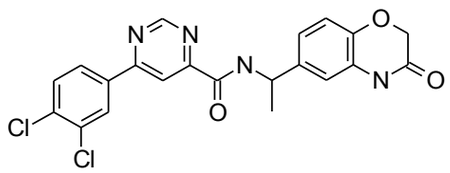
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-((3S,5R)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona, sal del ácido trifluoro-acético



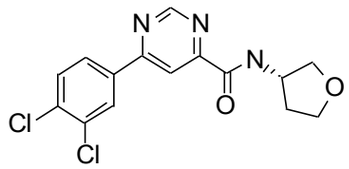
(2-Hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



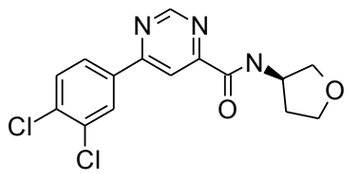
[3-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



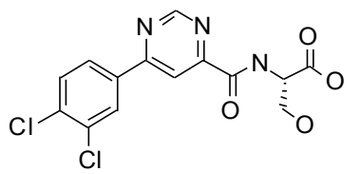
[1-(3-Oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



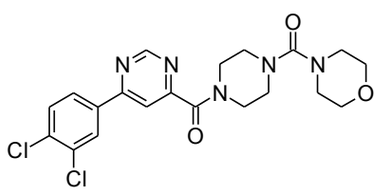
(Tetrahidro-furan-3S-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



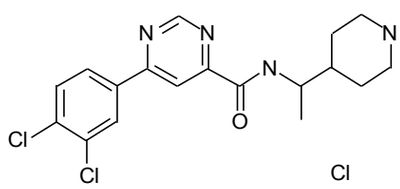
(Tetrahidro-furan-3R-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



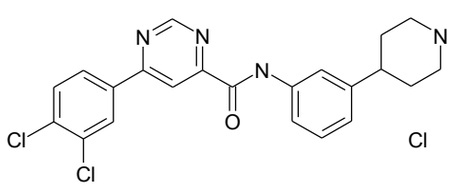
Ácido (S)-2-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-3-hidroxi-propiónico



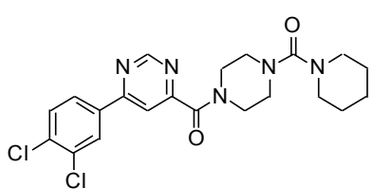
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-[4-(morfolin-4-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona



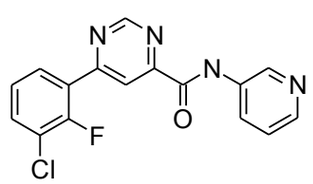
Sal hidrocloruro de (1-piperidin-4-il-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



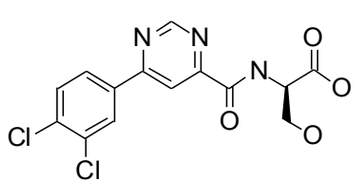
Sal hidrocloruro de (3-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



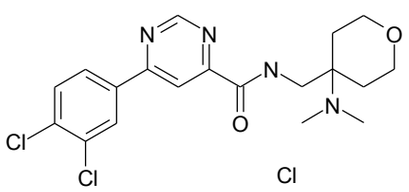
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-[4-(piperidin-1-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona



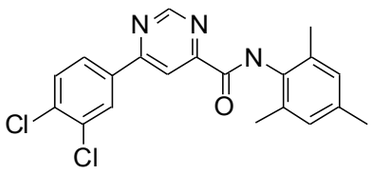
Piridin-3-il-amida del ácido 6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



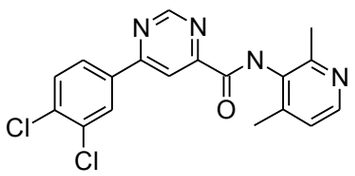
Ácido (R)-2-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-3-hidroxi-propiónico



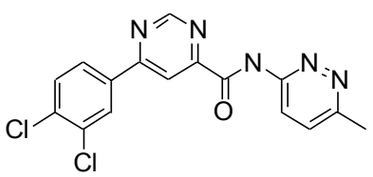
Sal hidrocloruro de (4-dimetilamino-tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



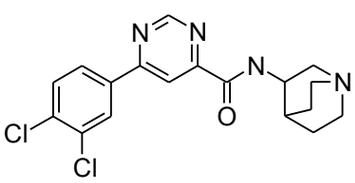
(2,4,6-Trimetil-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



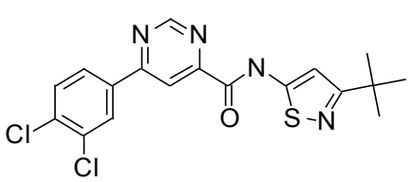
(2,4-Dimetil-piridin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



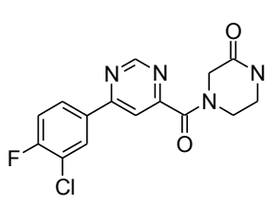
(6-Metil-piridazin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



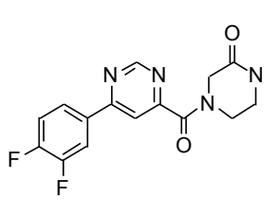
(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



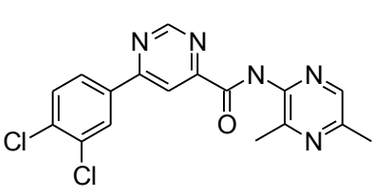
(3-terc-Butil-isotiazol-5-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



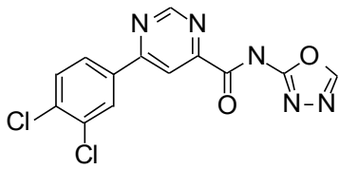
4-[6-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-2-ona



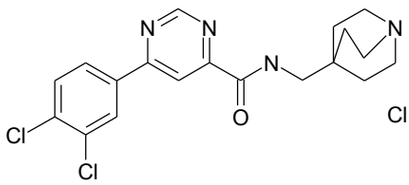
4-[6-(3,4-Difluoro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-2-ona



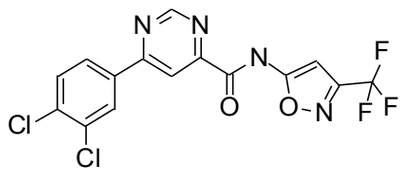
(3,5-Dimetil-pirazin-2-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



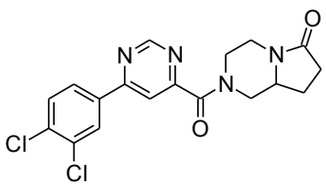
[1,3,4]Oxadiazol-2-ilamida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



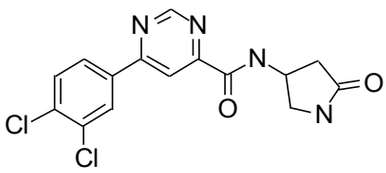
Sal hidrocloruro de (1-aza-biciclo[2.2.2]oct-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



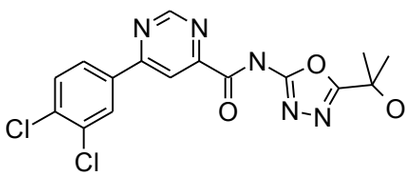
(3-Trifluorometil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



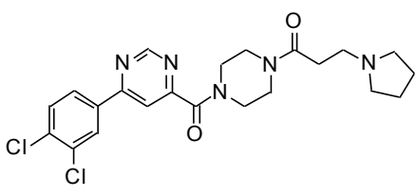
2-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona



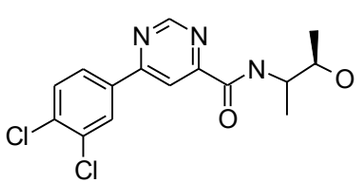
(5-Oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



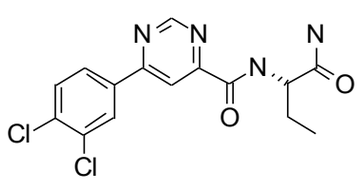
[5-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



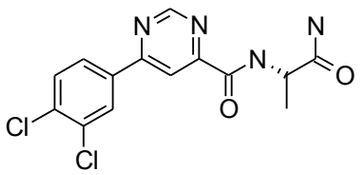
1-{4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-1-il}-3-pirrolidin-1-il-propan-1-ona



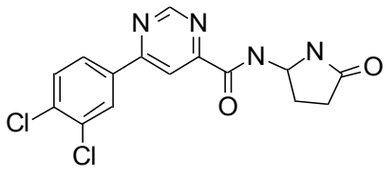
((R)-2-Hidroxi-1-metil-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



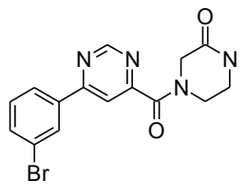
((S)-1-Carbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



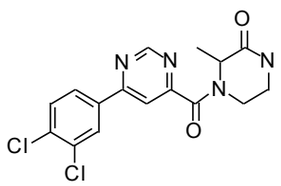
((S)-1-Carbamoil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



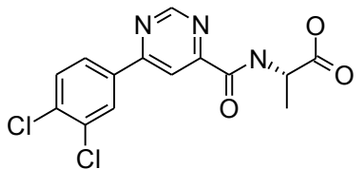
(5-Oxo-pirrolidin-2-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



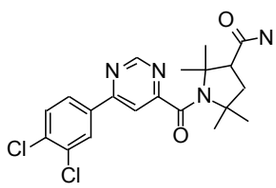
4-[6-(3-Bromo-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-2-ona



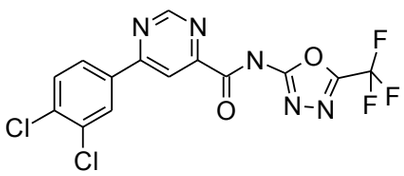
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-3-metil-piperazin-2-ona



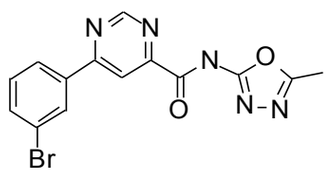
Ácido (S)-2-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-propiónico



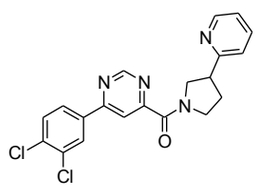
Amida del ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin-3-carboxílico



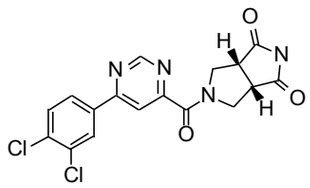
(5-Trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



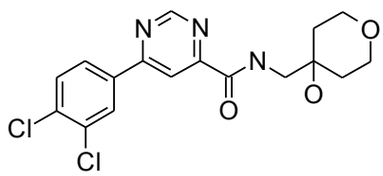
(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amida del ácido 6-(3-bromo-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



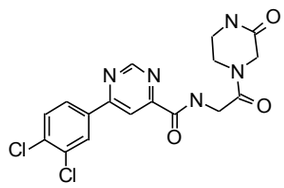
((S)-1-Acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



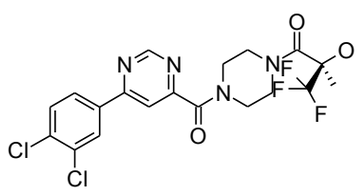
(3aS,6aR)-5-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-1,3-diona



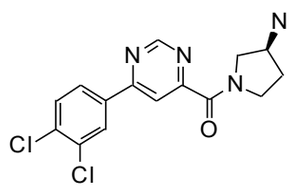
(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



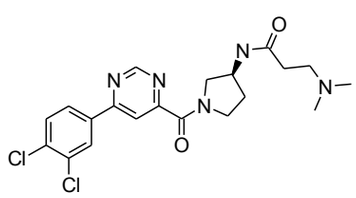
2-Oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



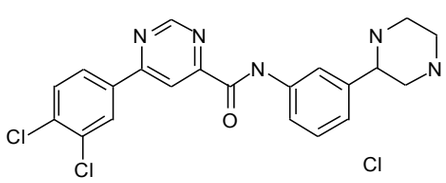
(R)-1-{4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-1-il}-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propan-1-ona



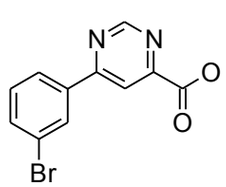
((S)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-metanona



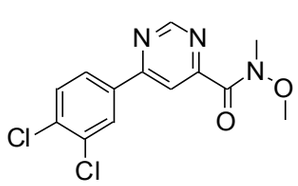
N-{(S)-1-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-3-dimetilamino-propionamida



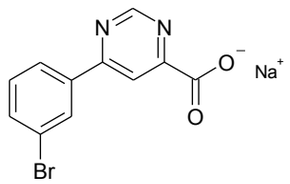
Sal hidrocloruro de (3-piperazin-2-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



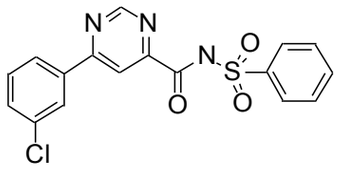
Ácido 6-(3-bromo-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



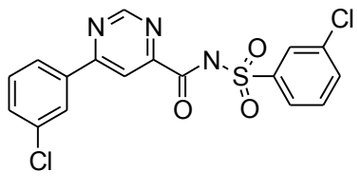
Metoxi-metil-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



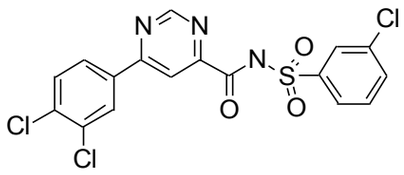
Sal sódica del ácido 6-(3-bromo-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



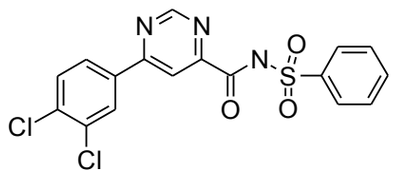
N-[6-(3-Cloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-bencenosulfonamida



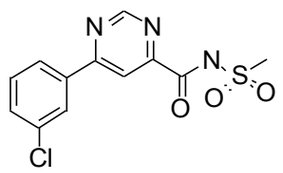
3-Cloro-N-[6-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-bencenosulfonamida



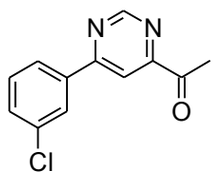
3-Cloro-N-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-bencenosulfonamida



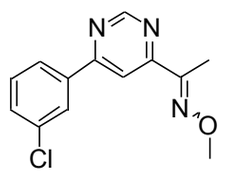
N-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-bencenosulfonamida



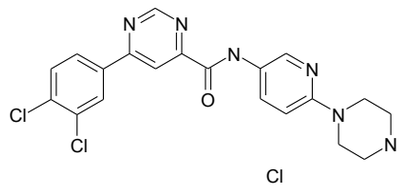
N-[6-(3-Cloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-metanosulfonamida



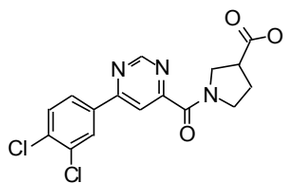
1-[6-(3-Cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-etanona



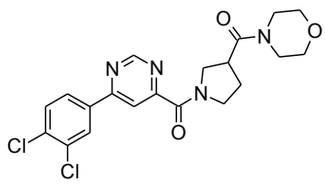
1-[6-(3-Cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-etanona O-metil-oxima



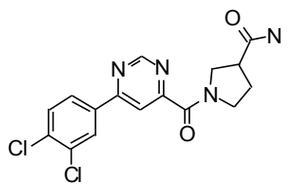
Sal hidrocloruro de (6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



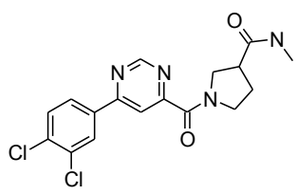
Ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico



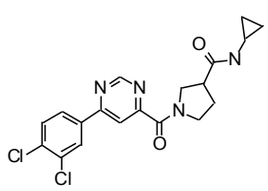
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-[3-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-1-il]-metanona



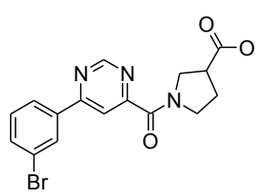
Amida del ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico



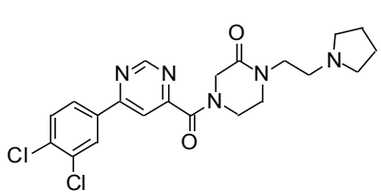
Metilamida del ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico



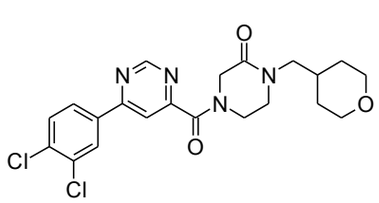
Ciclopropilamida del ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico



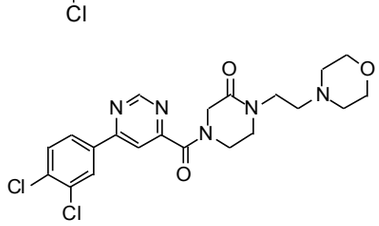
Ácido 1-[6-(3-bromo-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico



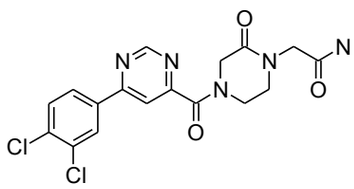
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-2-ona



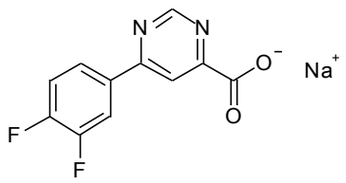
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperazin-2-ona



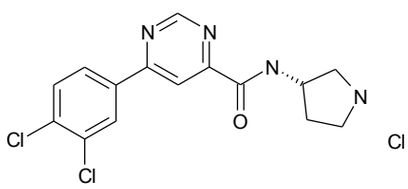
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-2-ona



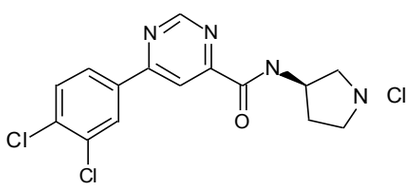
2-{4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-2-oxo-piperazin-1-il}-acetamida



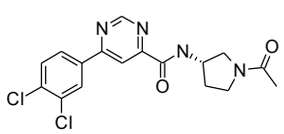
Anión del ácido 6-(3,4-difluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, sal sódica



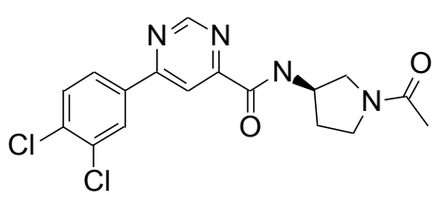
Sal hidrocloruro de (S)-pirrolidin-3-ilamida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



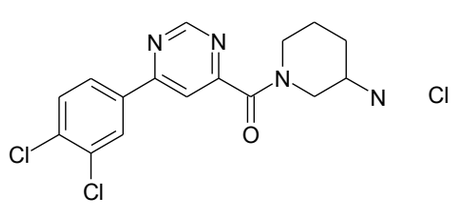
Sal hidrocloruro de (R)-pirrolidin-3-ilamida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



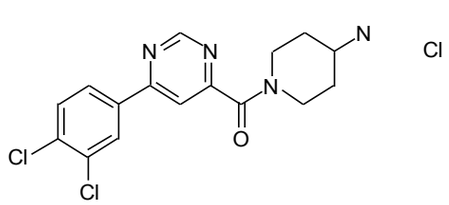
((S)-1-Acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



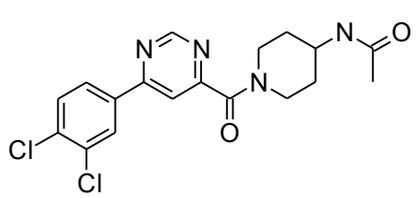
((R)-1-Acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico



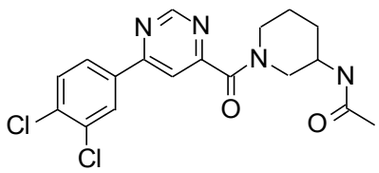
(3-Amino-piperidin-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-metanona



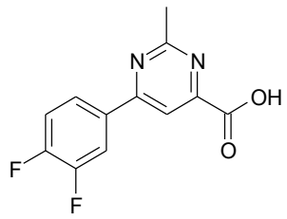
(4-Amino-piperidin-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-metanona



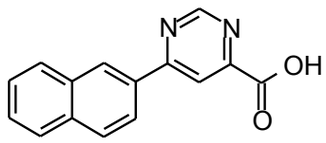
N-{1-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperidin-4-il}-acetamida



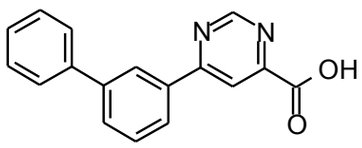
N-{1-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperidin-3-il}-acetamida



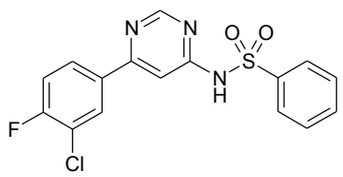
Ácido 6-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-pirimidin-4-carboxílico



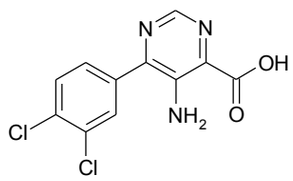
Ácido 6-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico



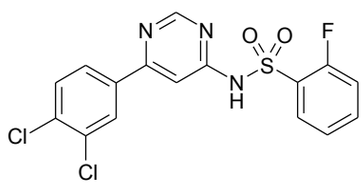
Ácido 6-bifenil-3-il-pirimidin-4-carboxílico



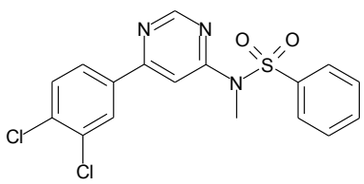
N-[6-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida



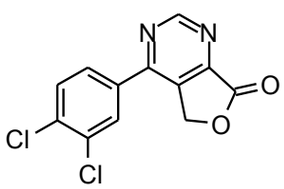
5-amino-6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato



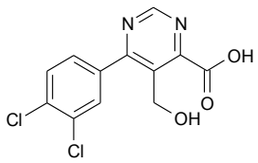
N-[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]-2-fluorobenceno-1-sulfonamida



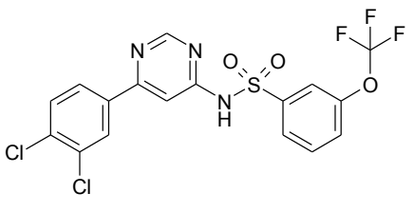
N-[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]-N-metilbencenosulfonamida



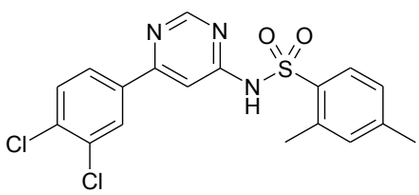
4-(3,4-diclorofenil)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidin-7-ona



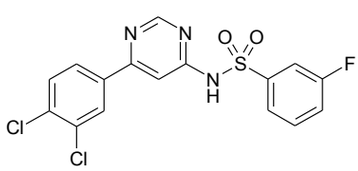
6-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-carboxilato



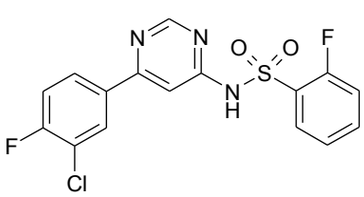
N-[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida



N-[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]-2,4-dimetilbenceno-1-sulfonamida

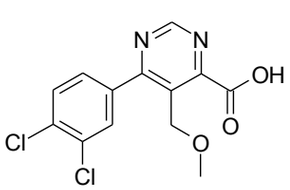


N-[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]-3-fluorobenceno-1-sulfonamida

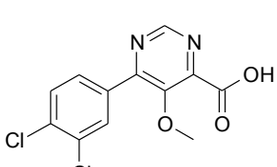


N-[6-(3-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-4-il]-2-fluorobenceno-1-sulfonamida

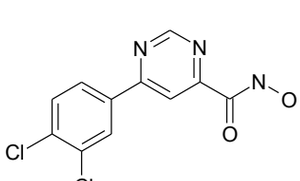
N-[4-(3,4-diclorofenil)piridin-2-il]bencenosulfonamida



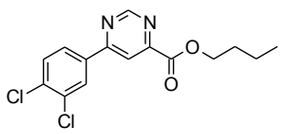
6-(3,4-diclorofenil)-5-(metoximetil)pirimidin-4-carboxilato



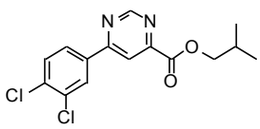
6-(3,4-diclorofenil)-5-metoxipirimidin-4-carboxilato



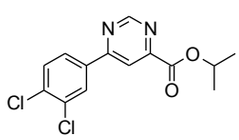
6-(3,4-diclorofenil)-N-hidroxipirimidin-4-carboxamida



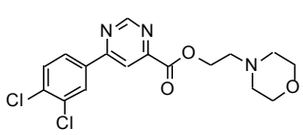
6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato de butilo



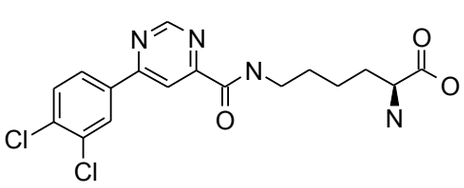
6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato de 2-metilpropilo



6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato de propan-2-ilo



6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato de 2-(morfolin-4-il)etilo



ácido (2S)-2-amino-6-{[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]formamido}hexanoico

Los métodos para obtener las entidades químicas descritas en la presente memoria serán evidentes para los expertos en la materia, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en los siguientes ejemplos y en las referencias citadas en la presente memoria.

Se proporciona un método para inhibir la actividad catalítica de la KMO, que comprende poner en contacto dicha KMO con una cantidad eficaz de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

También se proporciona un método para el tratamiento de una afección o un trastorno mediado por la actividad de la KMO en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

También se proporciona un método para el tratamiento de una patología neurodegenerativa mediada por la actividad de la KMO en un sujeto que necesita tal tratamiento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al

menos una entidad química descrita en la presente memoria.

También se proporciona un método para el tratamiento de trastornos mediados por (o al menos en parte por) la presencia de 3-OH-KYN, QUIN y/o KYNA. También se proporciona un método para el tratamiento de una afección degenerativa o inflamatoria en la que están implicadas una síntesis de QUIN, 3-OH-KYN aumentada en el cerebro o una liberación aumentada de GLU y que puede producir daños neuronales.

Tales enfermedades incluyen, por ejemplo, enfermedad de Huntington y otros trastornos poliglutamínicos, tales como, enfermedades neurodegenerativas de ataxias espinocerebrales, enfermedades o trastornos neurológicos psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, neurodegeneración inducida por traumatismo, síndrome neurológico de alta presión, distonía, atrofia olivopontocerebelar, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple, epilepsia, consecuencias de ictus, isquemia cerebral, trastornos isquémicos incluyendo ictus (isquemia focal), hipoxia, demencia multiinfarto, consecuencias de traumatismo o lesión cerebral, lesión de la médula espinal, demencia tal como demencia senil y complejo de demencia por SIDA, encefalopatía inducida por SIDA, otras infecciones relacionadas con la encefalopatía, meningitis vírica o bacteriana, enfermedades infecciosas producidas por parásitos víricos, bacterianos u otros, por ejemplo, infecciones del sistema nervioso central (SNC) general tales como víricas, bacterianas o parasitarias, por ejemplo, poliomielitis, enfermedad de Lyme (infección por *Borrelia burgdorferi*), choque séptico y malaria, cánceres, cánceres con localización cerebral, encefalopatía hepática, lupus sistémico, analgesia y síntomas por abstinencia de opiáceos, comportamientos en la alimentación, trastornos psiquiátricos, tales como insomnio, depresión, esquizofrenia, déficit grave en el funcionamiento de la memoria, déficit grave en el almacenamiento de memoria a largo plazo, disminución del conocimiento, déficit de atención grave, déficit grave en el funcionamiento ejecutor, disminución en el procesamiento de la información, disminución en la actividad neuronal, ansiedad, trastornos por ansiedad generalizados, ansiedad por pánico, trastornos obsesivos compulsivos, fobia social, ansiedad funcional, trastorno por estrés postraumático, reacción de estrés aguda, reacción de adaptación, trastorno de ansiedad por separación, ansiedad por abstinencia al alcohol, trastornos depresivos, trastornos del desarrollo o envejecimiento del cerebro, diabetes y sus complicaciones, síndrome de Tourette, síndrome del X Frágil, trastornos del espectro autista, trastornos que producen deterioro grave y penetrante en sensaciones del pensamiento,

lenguaje y capacidad para relacionarse con otras personas, trastornos anímicos, trastornos psicológicos caracterizados por anomalías de estado emocional, tales como, sin limitación, trastorno bipolar, depresión unipolar, depresión mayor, depresión endógena, depresión involutiva, depresión reactiva, depresión psicótica, depresión producida por afecciones médicas subyacentes, trastornos depresivos, trastornos ciclotímicos, trastornos distímicos, trastornos anímicos debido a afecciones médicas generales, trastornos anímicos no especificados de otra manera y trastornos anímicos inducidos por sustancias. Tales enfermedades también incluyen, por ejemplo, pancreatitis necrotizante aguda, SIDA (enfermedad), analgesia, meningitis aséptica, enfermedades cerebrales, por ejemplo, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Asperger, síndrome de Rett, trastornos penetrantes del desarrollo, enfermedades cerebrales relacionadas con la edad y desarrollo de enfermedades cerebrales, síndrome de desgaste profesional, envenenamiento por monóxido de carbono, parada o insuficiencia cardiaca y choque hemorrágico (isquemia cerebral global), formación de cataratas y envejecimiento ocular, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades cerebrovasculares, síndrome de la fatiga crónica, estrés crónico, trastornos cognitivos, trastornos convulsivos, tales como las variantes de la epilepsia de gran mal y de pequeño mal y epilepsia parcial compleja , diabetes mellitus, enfermedades del sistema nervioso (por ejemplo, discinesia, trastornos del movimiento inducidos por L-DOPA, drogadicción, dolor y cataratas), drogodependencia, abstinencia de fármacos, trastornos en la alimentación, síndrome de Guillain Barr y otras neuropatías, encefalopatía hepática, enfermedades inmunitarias, trastornos inmunitarios y tratamiento terapéutico dirigido a modificar respuestas biológicas (por ejemplo administraciones de interferones o interleucinas), inflamación (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), trastornos inflamatorios del sistema nervioso central y/o periférico, lesión (traumatismo, politraumatismo), trastornos mentales y conductuales, enfermedades metabólicas, enfermedades dolorosas o trastornos seleccionados de un grupo de dolor inflamatorio, dolor neuropático o migraña, alodinia, dolor hiperalgésico, dolor fantasma, dolor neuropático relacionado con neuropatía diabética, disfunción orgánica múltiple, ahogamiento, necrosis, neoplasmas cerebrales, trastornos neoplásicos incluyendo linfomas y otros trastornos sanguíneos malignos, enfermedades del sistema nervioso (síndrome neurológico de alta presión, infección), adición a la nicotina y otros trastornos adictivos incluyendo alcoholismo, dependencia al canabis, benzodiacepina, barbitúricos, morfina y cocaína, cambios en el apetito, trastornos del sueño, cambios en el patrón del sueño, ausencia de energía, fatiga, baja autoestima, culpabilidad inapropiada autorecriminante, pensamientos frecuentes de muerte o

suicidio, planes o intentos de cometer suicidio, sensaciones de desesperación y de inutilidad, agitación o retraso psicomotor, capacidad disminuida del pensamiento, concentración o de toma de decisiones, como agentes neuroprotectores, dolor, trastorno por estrés postraumático, septicemia, enfermedades de la médula espinal, ataxia espinocerebelar, lupus eritematoso sistémico, lesión traumática cerebral y de la médula espinal y síndromes de temblores y diferentes trastornos relacionados con el movimiento (discinesia),mal equilibrio, braquiquinesia, rigidez, temblor, cambios en el habla, pérdida de expresión facial, micrografía, dificultad para tragar, babeo, demencia, confusión, miedo, disfunción sexual, deterioro del lenguaje, deterioro en la toma de decisiones, arrebatos violentos, agresión, alucinación, apatía, deterioro del pensamiento abstracto.

Tales enfermedades incluyen, por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, que se refieren a enfermedades y a trastornos del corazón y del sistema circulatorio. Estas enfermedades a menudo se asocian con dislipoproteinemias y/o dislipidemias. Las enfermedades cardiovasculares incluyen, pero sin limitación, cardiomegalia, ateroesclerosis, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cardíaca coronaria, hipertensión e hipotensión.

Otras enfermedades de este tipo incluyen enfermedades hiperproliferativas de comportamiento benigno o maligno, en la que las células de diversos tejidos y órganos presentan modelos aberrantes de crecimiento, proliferación, migración, señalización, senescencia y muerte. Las enfermedades hiperproliferativas generalmente se refieren a enfermedades y trastornos asociados con la proliferación incontrolada de células, incluyendo pero sin limitación, crecimiento incontrolado de células de órganos y tejidos dando como resultado cánceres y tumores benignos. Los trastornos hiperproliferativos asociados con células endoteliales pueden dar como resultado enfermedades relacionadas con la angiogénesis tales como angiomas, endometriosis, obesidad, degeneración macular relacionada con la edad y diversas retinopatías, así como la proliferación de las EC y células musculares lisas que producen restenosis como una consecuencia de implantación de endoprótesis vasculares en el tratamiento de ateroesclerosis. Los trastornos hiperproliferativos que implican fibroblastos (es decir, fibrogénesis) incluyen, pero sin limitación, trastornos de cicatrización excesiva (es decir, fibrosis) tales como degeneración macular relacionada con la edad, remodelación y disfunción cardíaca asociadas con infarto de miocardio, cicatrización excesiva de heridas tal como normalmente ocurre a consecuencia de cirugía o lesión, queloides y tumores fibroideos e

implantación de endoprótesis vasculares.

Otras enfermedades incluyen rechazo de transplante (expresión de células T) y enfermedad del injerto contra el huésped, enfermedad renal crónica, trastornos inflamatorios sistémicos, trastornos inflamatorios cerebrales, incluyendo malaria y tripanosomiasis africana, ictus y meningitis neumocócica.

También se proporcionan métodos de tratamiento en los que al menos una entidad química descrita en la presente memoria es el único agente activo proporcionado al sujeto y también se incluyen métodos para el tratamiento en los que al menos una entidad química descrita en la presente memoria se proporciona al sujeto en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

En general, las entidades químicas descritas en la presente memoria se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. La cantidad real del compuesto, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la fuerza del compuesto usado, la vía y forma de administración y otros factores bien conocidos por los expertos en la materia. El fármaco puede administrarse al menos una vez al día, tal como una vez o dos veces al día.

En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en la presente memoria se administran como una composición farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria, al menos con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de transportadores, adyuvantes y excipientes.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben tener una pureza lo suficientemente alta y una toxicidad lo suficientemente baja para que sean adecuados para administrar al animal que va a tratarse. El vehículo puede ser inerte o puede poseer beneficios farmacéuticos. La cantidad del vehículo empleado junto con la entidad química es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria de la entidad química.

Los transportadores o componentes de los mismos ejemplares, farmacéuticamente aceptables, son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como

almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tal como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites sintéticos; aceites vegetales, tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; polioles, tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; soluciones de tampón fosfato; emulsionantes, tales como TWEENS; agentes humectantes, tal como lauril sulfato sódico; agentes colorantes; agentes saporíferos; agentes formadores de comprimidos; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua apirógena; solución salina isotónica; y soluciones de tampón fosfato.

En una composición farmacéutica pueden incluirse agentes activos opcionales que no interfieren sustancialmente con la actividad de la entidad química descrita en la presente memoria.

Las concentraciones eficaces de al menos una entidad química descrita en la presente memoria se mezclan con un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable. En casos en los que la entidad química presente solubilidad insuficiente, pueden usarse métodos para disolver compuestos. Los expertos en esta materia conocen tales métodos e incluyen, pero sin limitación, el uso de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos, tales como TWEEN o disolución en bicarbonato sódico acuoso.

Después de mezclar o añadir una entidad química descrita en la presente memoria, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de diversos factores, incluyendo el modo de administración deseado y la solubilidad de la entidad química en el vehículo seleccionado. La concentración eficaz suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad tratada puede determinarse empíricamente.

Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por vía intravenosa, por inyección intramuscular, por inhalación o pulverización, por vía sublingual, por vía transdérmica, mediante administración bucal, por vía rectal, como una solución oftálmica o mediante otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para el uso oral, tal como por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleaginosas,

polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas para el uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente estéticas y de sabor agradable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales contienen de 0,1 a 99% de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales contienen al menos 5% (peso %) de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. Algunas realizaciones contienen de 25% a 50% o de 5% a 75% de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tintes, jarabes y similares. Los transportadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones se conocen bien en la técnica. Las composiciones farmacéuticas orales pueden contener conservantes, agentes saporíferos, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes enmascaradores del sabor, y agentes colorantes.

Los componentes típicos de transportadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales composiciones farmacéuticas también pueden contener un emoliente.

Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden incorporarse en preparaciones orales líquidas tales como, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen estas entidades químicas pueden presentarse como un producto deshidratado para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas) agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitan o goma arábiga), vehículos no acuosos, que pueden incluir aceites comestibles (por ejemplo, aceite de almendra, aceite de

cacahuete fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoato y ácido sórbico).

Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato sódico; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metil parabeno y benzoato sódico.

Las suspensiones acuosas contienen el material (o materiales) activo mezclado con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes de dispersión o humectantes; puede ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como sustituto de polioxietilen sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo sustituto de polietilen sorbitan. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etil, o n-propil p-hidroxibenzoato.

Las suspensiones oleaginosas pueden formularse suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y los agentes saporíferos pueden añadirse para proporcionar preparaciones orales de sabor agradable. Estas composiciones farmacéuticas pueden conservarse añadiendo un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma

arábiga o goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, por ejemplo semilla de soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitan y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo polioxietilen monooleato de sorbitan.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. El agente dispersante o humectante y agentes de suspensión adecuados se ilustran mediante los ya mencionados anteriormente.

Los comprimidos comprenden típicamente adyuvantes convencionales farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón; ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los emolientes, tales como dióxido de silicio, pueden usarse para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Los agentes colorantes, tales como los colorantes FD& C, pueden añadirse para el aspecto. Los agentes edulcorantes y saporíferos, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta y sabores de frutas, pueden ser adyuvantes útiles para comprimidos masticables. Las cápsulas (incluyendo formulaciones de liberación temporal y liberación sostenida) comprenden típicamente uno o más diluyentes sólidos descritos anteriormente. La selección de componentes transportadores a menudo depende de consideraciones secundarias como el gusto, el coste y la autoestabilidad.

Tales composiciones farmacéuticas también pueden recubrirse mediante métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de manera que la entidad química se libere en el tracto gastrointestinal cerca de la aplicación tópica deseada o a diversos tiempos para prolongar la acción deseada. Tales formas de dosificación típicamente incluyen, pero sin limitación, uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos Eudragit, ceras y goma laca.

Las composiciones farmacéuticas para el uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido

inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleaginoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o de humectación y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un vehículo no tóxico parenteralmente aceptable, como por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles, estériles, como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite no volátil blando que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables, pueden ser útiles ácidos grasos tales como el ácido oleico.

Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intratecales o técnicas de infusión. Las entidades químicas descritas en la presente memoria dependiendo del vehículo y concentración usados, pueden bien suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento pueden disolverse en el vehículo. En muchas composiciones farmacéuticas para la administración parenteral, el transportador comprende al menos 90% en peso de la composición total. En algunas realizaciones, el transportador para la administración parenteral se selecciona de propilenglicol, etil oleato, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

Las entidades químicas descritas en la presente memoria también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones farmacéuticas pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas habituales pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fusionará en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden formularse para la aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica en la piel y membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para la aplicación ocular. Las composiciones tópicas farmacéuticas pueden estar en cualquier forma incluyendo, por ejemplo, soluciones, cremas, pomadas, geles, lociones, leches, limpiadores, humectantes, pulverizadores, parches dérmicos y similares.

Tales soluciones pueden formularse como soluciones isotónicas de 0,01%-10%, pH 5-7, con sales apropiadas. Las entidades químicas descritas en la presente memoria también pueden formularse para la administración transdérmica como un parche transdérmico.

Las composiciones farmacéuticas típicas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria pueden mezclarse con una diversidad de materiales transportadores bien conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoina, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, PPG-2 miristil propionato, y similares.

Otros materiales adecuados para el uso en transportadores tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Los ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que pueden usarse en solitario o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

Los emolientes representativos incluyen alcohol estearílico, gliceril monoricinooleato, gliceril monoestearato, propan-1,2-diol, butan-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isopropil isoestearato, ácido esteárico, isobutil palmitato, isocetil estearato, alcohol oleílico, isopropil laurato, hexil laurato, decil oleato, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, cetil palmitato, dimetilpolisiloxano, di-n-butil sebacato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil estearato, butil estearato, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de arachis, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, vaselina, aceite mineral, butil miristato, ácido isoesteárico, ácido palmítico, isopropil linoleato, lauril lactato, miristil lactato, decil oleato y miristil miristato; propulsores, tales como, propano, butano, isobutano, dimetil éter, dióxido de carbono y óxido nitroso; disolventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, isopropanol, aceite de ricino, monoetil éter de etilenglicol, monobutil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato sódico,

colágeno soluble, dibutil ftalato y gelatina; y polvos, tales como creta, talco, tierra de batán, caolin, almidón, gomas, dióxido de silíceo coloidal, poliacrilato sódico, esmectitas de tetraalquil amonio, esmectitas de trialquil aril amonio, silicato de aluminio de magnesio químicamente modificado, arcilla de montmorillonita orgánicamente modificada, silicato de aluminio hidratado, sílice pirogénico, polímero carboxivinílico, carboximetilcelulosa sódica y monoesterarato de etilenglicol.

Las entidades químicas descritas en la presente memoria también pueden administrarse por vía tópica en forma de sistemas de administración liposomales, tal como vesículas unilamilares pequeñas, vesículas unilamilares grandes y vesículas multilamilares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Otras composiciones farmacéuticas útiles para conseguir la administración sistémica de la entidad química incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Tales composiciones farmacéuticas comprenden típicamente una o más sustancias de cargas solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los emolientes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes saporíferos descritos anteriormente también pueden incluirse.

Las composiciones farmacéuticas para inhalación típicamente pueden proporcionarse en forma de una solución, suspensión o emulsión que puede administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propulsor convencional (por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender opcionalmente un potenciador de la actividad. El potenciador de actividad puede seleccionarse a partir de una amplia variedad de moléculas que actúan de diferentes formas para potenciar o ser independientes de los efectos terapéuticos de las entidades químicas descritas en la presente memoria. Las clases particulares de potenciadores de actividad incluyen potenciadores de penetración en la piel y potenciadores de la absorción.

Las composiciones farmacéuticas también pueden contener agentes activos adicionales que pueden seleccionarse a partir de una amplia variedad de moléculas, que pueden actuar de diferentes formas para potenciar el efecto terapéutico de al menos una entidad química descrita

en la presente memoria. Estos agentes activos opcionales distintos, cuando están presente, se emplean típicamente en las composiciones farmacéuticas a un nivel que varía de 0,01% a 15%. Algunas realizaciones contienen de 0,1% a 10% en peso de la composición. Otras realizaciones contienen de 0,5% a 5% en peso de la composición.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas. Tales composiciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria e instrucciones para el uso de la composición para tratar a un sujeto (típicamente un paciente humano). En algunas realizaciones, las instrucciones son para el uso de la composición farmacéutica para tratar a un sujeto que padece una afección o un trastorno mediado por la actividad de la Quinurenina 3-monooxigenasa. La composición farmacéutica envasada puede incluir proporcionar información prescrita; por ejemplo, para un paciente o proveedor de servicios sanitarios, o como una etiqueta en una composición farmacéutica envasada. La información prescrita puede incluir, por ejemplo, información respecto a la eficacia, dosificación y administración, contraindicaciones y reacciones adversas pertenecientes a la composición farmacéutica.

Todas las entidades químicas anteriores pueden administrarse en solitario, como mezclas, o en combinación con otros agentes activos.

Los métodos descritos en la presente memoria incluyen métodos para el tratamiento de la enfermedad de Huntington, incluyendo el tratamiento del deterioro de la memoria y/o cognitivo asociado con la enfermedad de Huntington, que comprende administrar a un sujeto, de manera simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington tales como, aunque sin limitación, Amitriptilina, Imipramina, Despiramina, Nortriptilina, Paroxetina, Fluoxetina, Setralina, Terabenazina, Haloperidol, Cloropromazina, Tioridazina, Sulprida, Quetiapina, Clozapina y Risperidona. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden presentarse en una composición combinada o pueden administrarse por separado. Como resultado, también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington tales como, pero sin limitación, Amitriptilina, Imipramina, Despiramina, Nortriptilina, Paroxetina, Fluoxetina, Setralina, Terabenazina, Haloperidol, Cloropromazina, Tioridazina, Sulprida, Quetiapina, Clozapina y Risperidona. De manera similar, también se proporcionan

composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria y otra composición que contiene uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Huntington, tales como, pero sin limitación, Amitriptilina, Imipramina, Despiramina, Nortriptilina, Paroxetina, Fluoxetina, Setralina, Terabenazina, Haloperidol, Cloropromazina, Tioridazina, Sulprida, Quetiapina, Clozapina y Risperidona.

También se proporcionan métodos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que incluyen el tratamiento del deterioro de la memoria y/o cognitivo asociado con la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un sujeto, de manera simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson tales como, pero sin limitación, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane y Cogentin. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden presentarse en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria , y uno o más agentes farmacéuticos adicionales en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tales como, pero sin limitación, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane y Cogentin. También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson tales como, pero sin limitación, Levodopa, Parlodel, Permax, Mirapex, Tasmar, Contan, Kemadin, Artane y Cogentin.

También se proporcionan métodos para el tratamiento del deterioro de la memoria y/o cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un sujeto, de manera simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales como, pero sin limitación, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropina, Eldepryl, Estrógeno y Cliquinol. En los métodos que usan la administración simultánea, los agentes pueden presentarse en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más

agentes farmacéuticos adicionales en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales como, pero sin limitación, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropina, Eldepryl, Estrógeno y Cliquinol. De manera similar, también se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales como, pero sin limitación, Reminyl, Cognex, Aricept, Exelon, Akatinol, Neotropina, Eldepryl, Estrógeno y Cliquinol.

También se proporcionan métodos para el tratamiento del deterioro de la memoria y/o cognitivo asociado con demencia o deterioro cognitivo que comprende administrar a un sujeto, de manera simultánea o secuencial, al menos una entidad química y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la demencia tales como, pero sin limitación, Tioridazina, Haloperidol, Risperidona, Cognex, Aricept y Exelon. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden presentarse en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria , y uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la demencia, tales como, pero sin limitación, Tioridazina, Haloperidol, Risperidona, Cognex, Aricept y Exelon. También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la demencia, tales como, pero sin limitación, Tioridazina, Haloperidol, Risperidona, Cognex, Aricept y Exelon.

También se proporcionan métodos para el tratamiento del deterioro de la memoria y/o cognitivo asociado con la epilepsia que comprende administrar a un sujeto, de manera simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la epilepsia, tales como, pero sin limitación, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden presentarse en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes farmacéuticos adicionales en el

tratamiento de la epilepsia, tales como, pero sin limitación, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol. También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la epilepsia, tales como, pero sin limitación, Dilantin, Luminol, Tegretol, Depakote, Depakene, Zarontin, Neurontin, Barbita, Solfeton y Felbatol.

También se proporcionan métodos para el tratamiento del deterioro de la memoria y/o cognitivo asociados con la esclerosis múltiple que comprende administrar al sujeto, de manera simultánea o secuencial, al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes adicionales usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, tales como, pero sin limitación, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azotioprina, Metotrexato y Copaxona. En los métodos que usan administración simultánea, los agentes pueden presentarse en una composición combinada o pueden administrarse por separado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, tales como, pero sin limitación, Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azotioprina, Metotrexato y Copaxona. También se proporcionan composiciones farmacéuticas envasadas que contienen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química descrita en la presente memoria , y otra composición que comprende uno o más agentes farmacéuticos adicionales usados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, tales como, pero sin limitación Detrol, Ditropan XL, OxyContin, Betaseron, Avonex, Azotioprina, Metotrexato y Copaxona.

Cuando lo descrito en la presente memoria se usa en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, puede administrarse antes de, simultáneamente con, o después de, la administración del agente o agentes farmacéuticos adicionales.

Las dosificaciones de los compuestos descritos en la presente memoria dependen de diversos factores que incluyen el síndrome particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, perfil toxicológico, perfil farmacocinético del compuesto y la presencia de cualquier efecto secundario perjudicial, entre otras consideraciones.

Las entidades químicas descritas en la presente memoria se administran típicamente a niveles de dosificación y de una manera habitual para los inhibidores de KMO. Por ejemplo, las entidades químicas pueden administrarse, en dosis sencillas o múltiples, por administración oral a un nivel de dosificación de generalmente 0,001-100 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01-100 mg/kg/día, tal como 0,1-70 mg/kg/día, por ejemplo 0,5-10 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitaria pueden contener generalmente 0,01-1000 mg de al menos una entidad química descrita en la presente memoria, por ejemplo, 0,1-50 mg de al menos una entidad química descrita en la presente memoria. Para la administración intravenosa, los compuestos pueden administrarse, en dosificaciones sencillas o múltiples, a un nivel de dosificación de, por ejemplo, 0,001-50 mg/kg/día, tal como 0,001-10 mg/kg/día, por ejemplo, 0,01-1 mg/kg/día. Las formas de dosificación unitarias pueden contener, por ejemplo, 0,1-10 mg de al menos una entidad química descrita en la presente memoria.

Una forma marcada de una entidad química descrita en la presente memoria puede usarse como un diagnóstico para identificar y/u obtener compuestos que tengan la función de modular una actividad de KMO como se describe en la presente memoria. Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden usarse adicionalmente para validar, optimizar y normalizar bioensayos.

Por “marcado” en la presente memoria se entiende que el compuesto está directa o indirectamente marcado con un marcador que proporciona una señal detectable, por ejemplo, un radioisótopo, una etiqueta fluorescente, una enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiquetas quimioluminiscentes o moléculas de unión específica, etc. Las moléculas de unión específica incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los miembros de unión específica, el miembro complementario normalmente se marcaría con una molécula que proporcione detección, de acuerdo con procedimientos conocidos, como se ha indicado anteriormente. El marcador puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

En la realización de los procedimientos de los métodos descritos en la presente memoria, por supuesto, se entiende que la referencia a tampones, medios, reactivos, células y condiciones de cultivo particulares, y similares, no pretenden ser limitantes, sino que deben interpretarse como inclusivos de todos los materiales que un experto en la materia reconocería como de interés en el contexto particular en el que se presenta el análisis. Por ejemplo, normalmente es posible sustituir un sistema tampón o medio de cultivo por otro y aun así

obtener resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la materia tendrán suficiente conocimiento de dichos sistemas y metodologías para ser capaces, sin experimentación excesiva, de realizar dichas sustituciones para atender de forma óptima a sus propósitos en el uso de los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria.

EJEMPLOS

Las entidades químicas, composiciones y métodos descritos en la presente memoria se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Como se usan en la presente memoria, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, ésta tiene su significado generalmente aceptado.

CDI	=	carbonildiimidazol
DCM	=	diclorometano
DME	=	éter dimetílico
DMEM	=	medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMF	=	N,N-dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
EDC·HCl	=	Hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOH	=	etanol
Et_2O	=	éter dietílico
EtOAc	=	acetato de etilo
g	=	gramo
h	=	hora
h	=	horas
HOBt	=	1-Hidroxibenzotriazol

LiHMDS	=	hexametil-disilazida de litio
LC/MS	=	cromatografía líquida/espectrometría de masas
mg	=	miligramo
min	=	minutos
ml	=	mililitros
mmol	=	milimoles
mM	=	milimolar
ng	=	nanogramo
nm	=	nanómetro
nM	=	nanomolar
PBS	=	solución salina tamponada con fosfato
ta	=	temperatura ambiente
TBME	=	*t*-butil metil éter
THF	=	tetrahidrofurano
TMOF	=	trimetilortoformiato
µl	=	microlitro
µM	=	micromolar
1 g/1 ml	=	1 vol

Sección Experimental

Se usaron reactivos y disolventes disponibles en el mercado (calidad HPLC) sin purificación adicional.

El análisis por cromatografía de capa fina (TLC) se realizó con placas Kieselgel 60 F_{254} (Merck) y se visualizó usando luz UV. Las reacciones de microondas se realizaron usando microondas focalizados CEM.

La HPLC-MS analítica se realizó en sistemas Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, usando columnas Atlantis dC18 de fase inversa (5 μm, 2,1 x 50 mm), gradiente 5-100% de B (A= agua/ácido fórmico al 0,1%, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%) durante 3 min, volumen de inyección 3μl, flujo = 1,0 ml/min. Los espectros de UV se registraron a 215 nm usando un detector UV de longitud de onda dual Waters 2487 o el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo m/z de 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 exploraciones por segundo usando Waters ZMD y en el intervalo m/z de 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2 Hz usando ionización por Electropulverización, con un sistema de LC-MS Shimadzu 2010 o la HPLC-MS analítica se realizó en sistemas Agilent HP1100 y Shimadzu 2010, usando columnas Water Atlantis dC18 de fase inversa (3 μm, 2,1 x 100 mm), gradiente 5-100% de B (A= agua/ácido fórmico al 0,1%, B = acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1%) durante 7 min, volumen de inyección 3μl, flujo = 0,6 ml/min. Los espectros de UV se registraron a 215 nm usando una serie de fotodiodos Waters 2996 o en el sistema Shimadzu 2010. Los espectros de masas se obtuvieron en el intervalo m/z de 150 a 850 a una velocidad de muestreo de 2 exploraciones por segundo usando Waters ZQ y en el intervalo m/z de 100 a 1000 a una velocidad de muestreo de 2 Hz usando ionización por Electropulverización, con un sistema de LC-MS Shimadzu 2010. Los datos se integraron y se indicaron usando software OpenLynx y OpenLynx Browser o mediante software Shimadzu PsiPort.

Procedimientos generales

Método A. Acoplamiento de amida. A una solución de ácido carboxílico (1 equiv.) en DMF se le añadieron EDC·HCl (1 equiv.) y HOBt (de 1 a 1,2 equiv.) o HATU (de 1 a 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo después del cual se añadió la amina apropiada (1 equiv.). La reacción se controló por LCMS para determinar que se había completado, después de lo cual la mezcla de reacción se vertió en agua. El

precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (x 2) y heptano (x 2) y se secó al vacío para producir el compuesto diana. Si no se formó un precipitado, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (x 2) y NaCl acuoso saturado (x 2), se secaron (Na_2SO_4 o $MgSO_4$) y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida, HPLC prep. o una combinación de ambas.

Método B. Acoplamiento de amida. A una solución de ácido carboxílico (1 equiv.) en DCM (20 vol.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron cloruro de oxalilo (3 equiv.) y 1 gota de DMF (cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo después del cual los disolventes se retiraron al vacío. DCM (20 vol.) o THF (20 vol.) se añadió, seguido de la amina requerida (1 a 3 equiv.) y trietilamina (2 equiv.) o DIPEA (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS para determinar que se había completado, después de lo cual se añadió agua. Después, la mezcla de reacción se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida, HPLC prep., una combinación de las dos o por trituración con un disolvente apropiado.

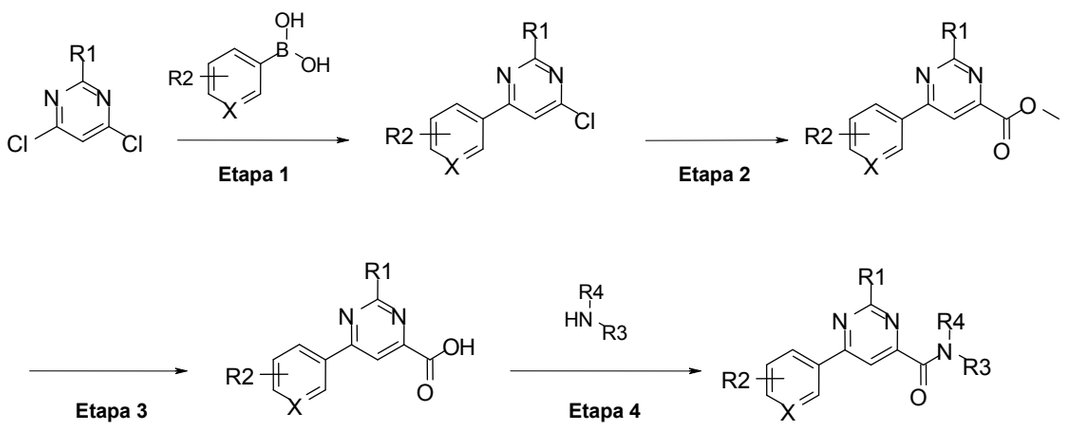
Método C. Acoplamiento de amida. A una solución de ácido carboxílico (1 equiv.) en DMF se le añadieron EDC·HCl (1 equiv.) y HOBt (1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo después del cual se añadió la amina apropiada. La reacción se controló por LCMS. Después de que se completara, la mezcla de reacción se vertió en agua, después de lo cual surgió un precipitado de la solución y se filtró, se lavó con agua y heptano y se secó al vacío para producir el compuesto diana o, si no se formó un precipitado, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaCl acuoso saturado, se secaron (Na_2SO_4 o $MgSO_4$) y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida, HPLC prep. o una combinación de ambas.

Método D. Acoplamiento de amida. A una solución de ácido carboxílico (1 equiv.) en DCM (20 vol.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron cloruro de oxalilo (3 equiv.) y DMF (cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo después del cual los disolventes se retiraron al vacío. Se añadió DCM (20 vol.) o THF (20 vol.), seguido de la amina requerida (1 a 3 equiv.) y trietilamina (2 equiv.) y la mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló por LCMS para determinar que se había completado, después de lo cual se añadió agua. Después, la mezcla de reacción se extrajo con DCM y la capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación se realizó por cromatografía en columna ultrarrápida, HPLC prep., una combinación de ambas o por trituración con un disolvente apropiado.

Ejemplo 1

Esquema de Reacción 1



Con respecto al Esquema de Reacción 1, Etapa 1, a una suspensión agitada de dicloropirimidina (1 equiv.) en 1,4-dioxano (15 vol.) se le añadieron ácido borónico (0,7 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,025 equiv.). A la mezcla resultante se le añadió una solución 2 M de K_2CO_3 (7,5 vol.) y se calentó a 90ºC durante una noche en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc:agua (1:1) (100 vol.) y la solución resultante se filtró a través de celite. La capa orgánica se separó y la capa acuosa y se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 vol.). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 vol.), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [de 0:1 a 1:19] de EtOAc:heptano) para proporcionar los compuestos diana requeridos.

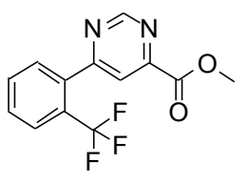
Con respecto al Esquema de Reacción 1, Etapa 2, se suspendieron 4-cloro-6-sustituido-fenil-pirimidina (1 equiv.), $PdCl_2(dppf)\cdot DCM$ (0,05 equiv.) y trietilamina (2 equiv.) en

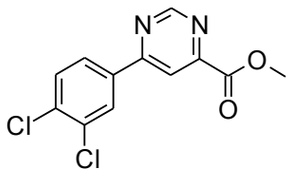
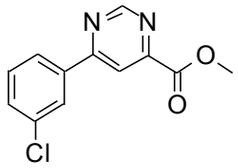
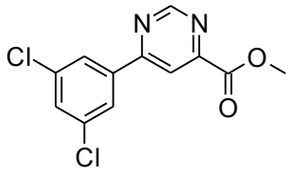
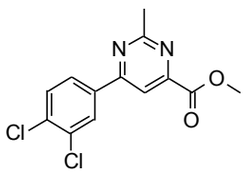
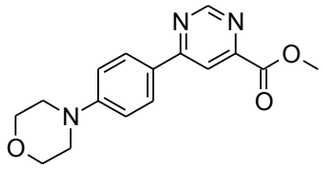
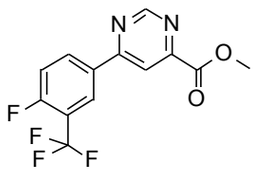
MeOH desgasificado (50 vol.) en una bomba equipada con una barra de agitación magnética. La atmósfera del recipiente de reacción se reemplazó por N_2 por evacuación sucesiva y carga con gas N_2 (este proceso se repitió tres veces). Después, la bomba se lavó abundantemente con CO por carga sucesiva con CO y evacuación. El recipiente se presurizó a 5 bar de CO y se calentó a 50ºC con agitación durante 5 horas. El recipiente de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de ventilar el CO y lavar abundantemente con N_2. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (30 vol.) y agua (30 vol.). La solución se filtró a través de lana de algodón y la capa orgánica se separó, se lavó con NaCl acuoso saturado (15 vol.), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [de 0:1 a 1:9] de EtOAc:heptano) produjo los compuestos diana.

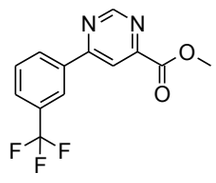
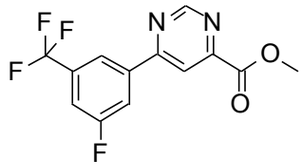
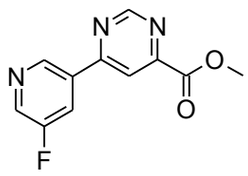
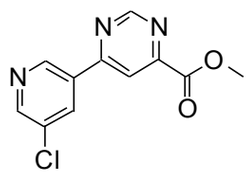
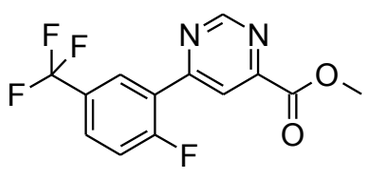
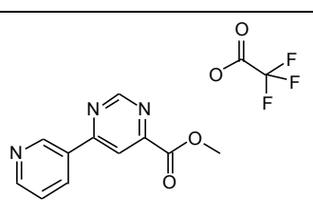
Con respecto al Esquema de Reacción 1, Etapa 3, se suspendió éster metílico del ácido 6-sustituido-fenil-pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) en MeOH (20 vol.) y una solución 1 M de NaOH (20 vol.) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 M. Los productos solubles se extrajeron con DCM (2 x 20 vol.) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar los compuestos diana. Los productos insolubles se filtraron y se lavaron con agua (3 x 10 vol.) y heptano (3 x 10 vol.) antes de secarse al vacío para producir los compuestos diana.

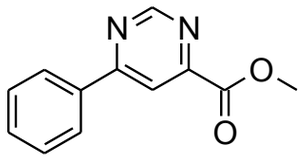
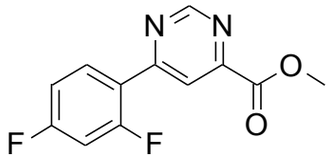
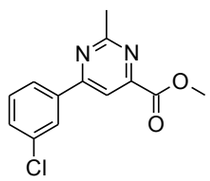
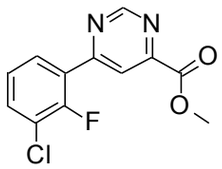
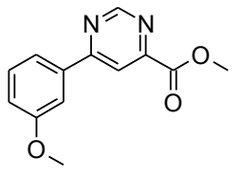
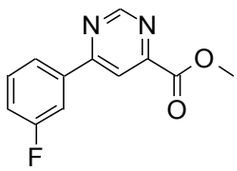
Con respecto al Esquema de Reacción 1, Etapa 4, los análogos de amida requeridos se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el método A, B, C o D.

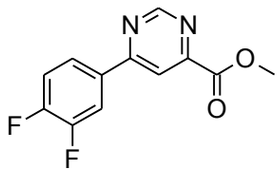
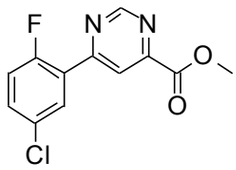
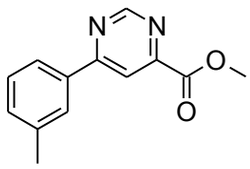
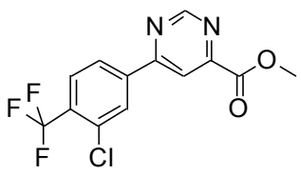
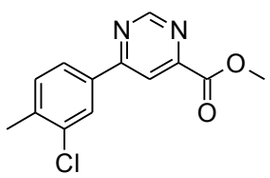
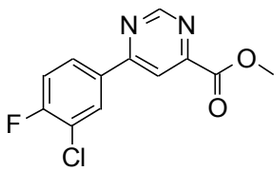
Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se ha descrito anteriormente.

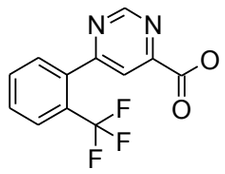
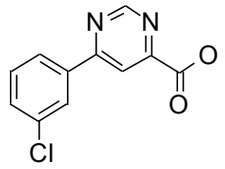
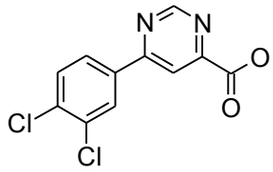
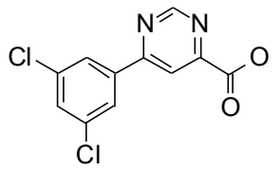
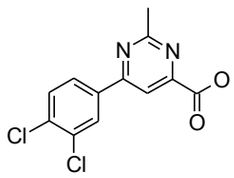
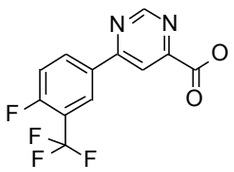
Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	282,22	$[M+H]^+$ = 283, 94% @ t.r. = 3,90 min

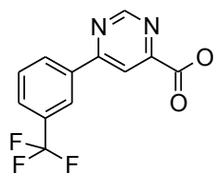
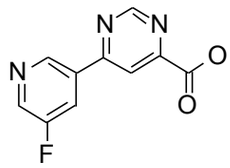
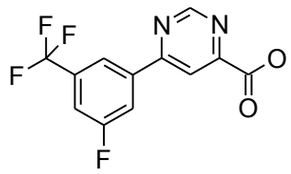
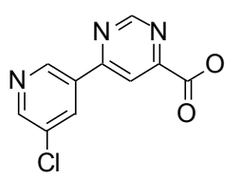
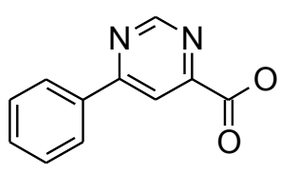
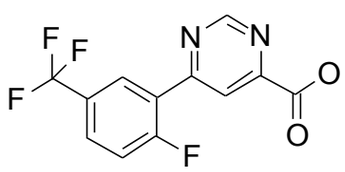
	283,12	$[M+H]^+$ = 283, 100% @ t.r. = 4,47 min
	248,67	$[M+H]^+$ = 249, 97% @ t.r. = 3,98 min
	283,12	$[M+H]^+$ = 283/285, 99% @ t.r. = 4,58 min
	297,14	$[M+H]^+$ =297, 100% @ t.r. = 4,78 min
	299,33	$[M+H]^+$ = 300, 96% @ t.r. = 3,61 min
	300,21	$[M+H]^+$ = 301, 95% @ t.r. =4,39 min

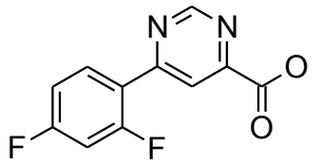
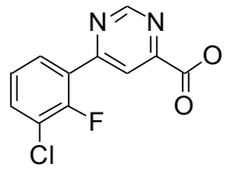
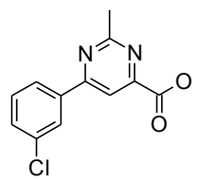
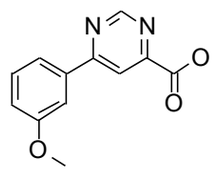
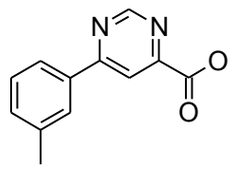
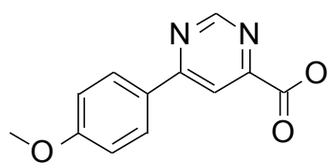
	282,22	$[M+H]^+$ = 283, 97% @ t.r. =4,16 min
	300,21	$[M+H]^+$ = 301, 100% @ t.r. = 4,52 min
	233,20	$[M+H]^+$ = 234, 100% @ t.r. = 2,96 min
	249,66	$[M+H]^+$= 250, 100% @ t.r. = 3,30 min
	300,21	$[M+23]^+$= 301, 100% @ t.r. =4,17 min
	329,24	$[M+H]^+$= 216, 100% @ t.r. =2,27 min

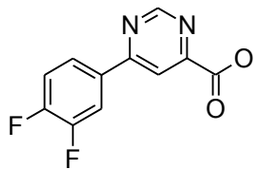
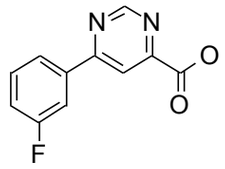
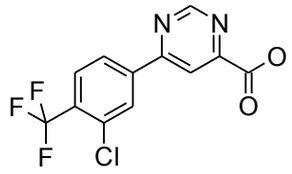
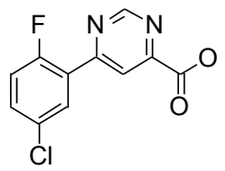
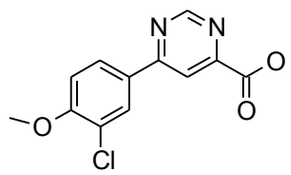
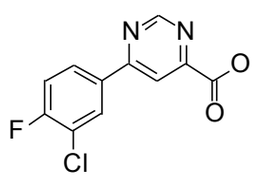
	214,23	$[M+H]^+$ = 215, 99% @ t.r. = 3,55 min
	250,21	$[M+H]^+$ = 251, 98% @ t.r. = 3,76 min
	262,70	$[M+H]^+$ = 263, 99% @ t.r. = 4,48 min
	266,66	$[M+H]^+$ = 267, 100% @ t.r. = 3,99 min
	244,25	$[M+H]^+$ = 245, 99% @ t.r. = 3,80 min
	232,22	$[M+H]^+$ = 233, 100% @ t.r. = 3,87 min

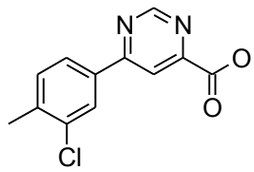
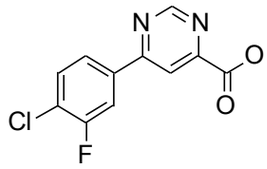
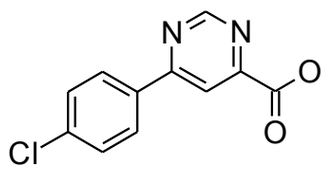
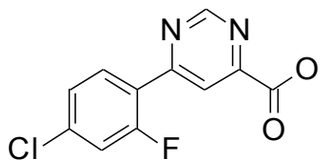
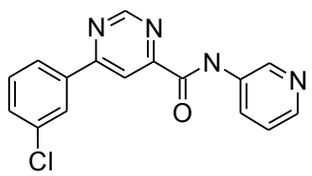
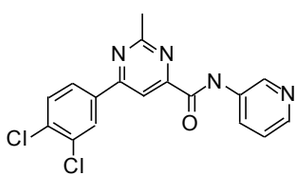
	250,21	$[M+H]^+$ = 251, 100% @ t.r. = 4,11 min
	266,66	$[M+H]^+$ = 267, 100% @ t.r. = 4,31 min
	228,25	$[M+H]^+$ = 229, 100% @ t.r. = 4,06 min
	316,67	$[M+H]^+$ = 317, 99% @ t.r. = 4,62 min
	262,70	$[M+H]^+$ = 263, 99,8% @ t.r. = 4,36 min
	266,66	$[M+H]^+$ = 267, 100% @ t.r. = 4,35 min

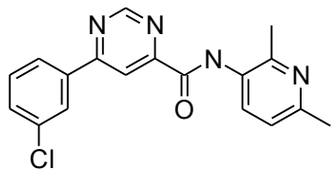
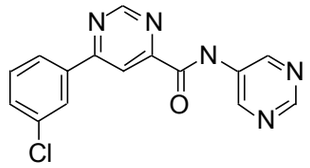
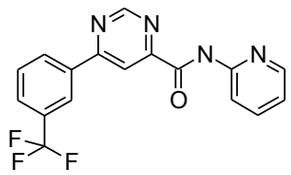
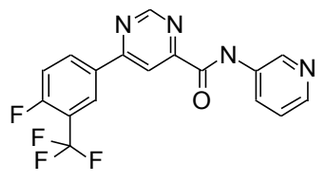
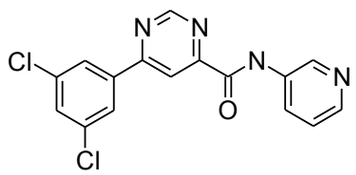
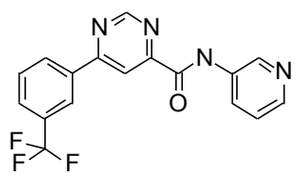
	268,20	$[M+H]^+$ = 269, 100% @ t.r. = 3,34 min
	234,64	$[M+H]^+$ = 235, 100% @ t.r. = 3,66 min
	269,09	$[M+H]^+$ = 269, 100% @ t.r. = 4,04 min
	269,09	$[M+H]^+$ = 269, 99% @ t.r. = 4,30 min
	283,12	$[M+H]^+$ = 283, 99% @ t.r. = 4,43 min
	286,19	$[M+H]^+$ = 287, 100% @ t.r. =4,07 min

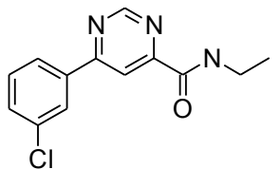
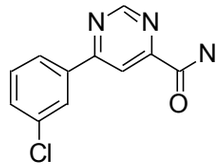
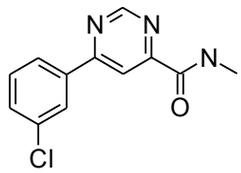
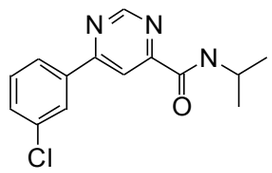
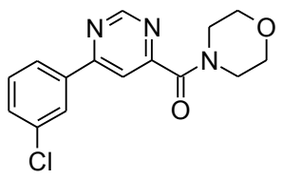
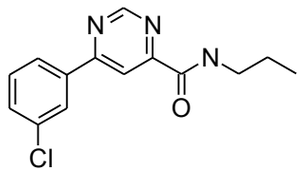
	268,20	$[M+H]^+$ = 269, 100% @ t.r. = 3,78 min
	219,18	$[M+H]^+$ = 220, 99% @ t.r. = 2,66 min
	286,19	$[M+H]^+$ = 287, 97% @ t.r. = 4,26 min
	235,63	$[M+H]^+$= 236, 100% @ t.r. = 2,92 min
	200,20	$[M+H]^+$ = 201, 100% @ t.r. = 3,29 min
	286,19	$[M+H]^+$ = 287, 100% @ t.r. = 4,03 min

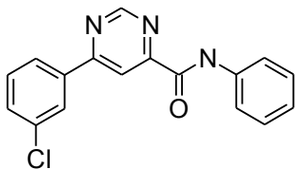
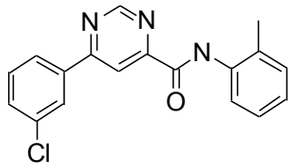
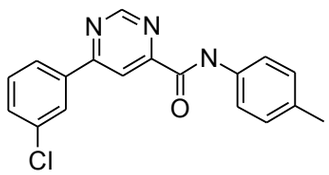
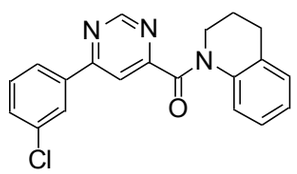
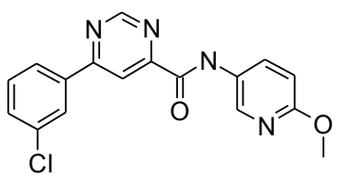
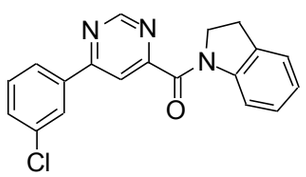
	236,18	$[M+H]^+$ = 237, 100% @ t.r. = 3,41 min
	252,63	$[M+H]^+$ = 253, 97% @ t.r. = 3,96 min
	248,67	$[M+H^{]+}$ = 249, 100% @ t.r. = 3,88 min
	230,23	$[M+H]^+$ = 231, 100% @ t.r. = 3,20 min
	214,23	$[M+H]^+$ = 215, 100% @ t.r. = 3,90 min
	230,23	$[M+H]^+$ = 231, 100% @ t.r. = 3,52 min

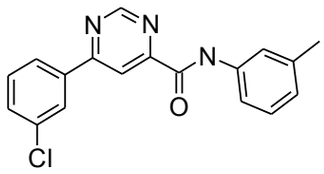
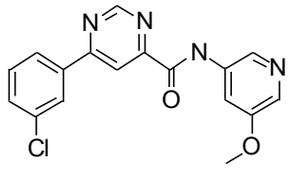
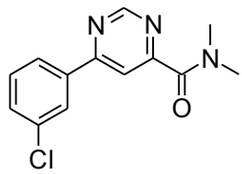
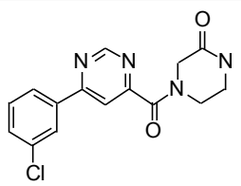
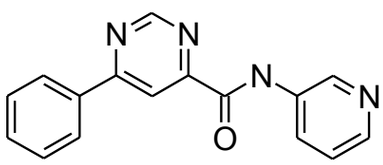
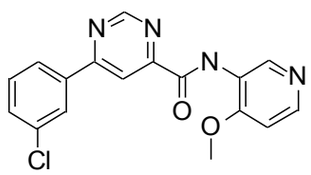
	236,18	$[M+H]^+$ = 237, 100% @ t.r. = 3,74 min
	218,19	$[M+H]^+$ = 219, 100% @ t.r. = 3,54 min
	302,64	$[M+H]^+$ = 303, 100% @ t.r. = 4,38 min
	252,63	$[M+H]^+$ = 253, 100% @ t.r. = 3,64-3,93 min
	264,67	$[M+H]^+$ = 265, 100% @ t.r. = 3,73-4,10 min
	252,63	$[M+H]^+$ = 293, 100% @ t.r. = 3,92-4,23 min

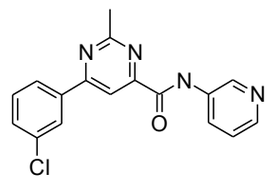
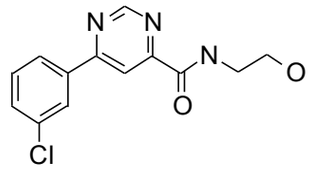
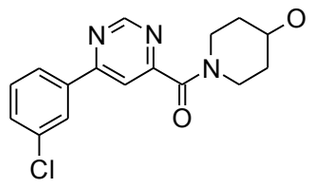
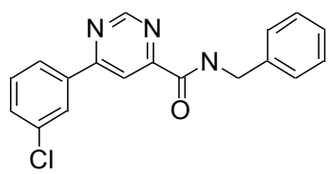
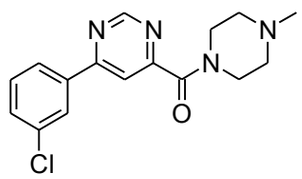
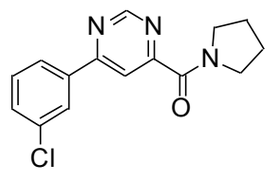
	248,67	$[M+H]^+$ = 249, 100% @ t.r. = 4,21 min
	252,63	$[M+H]^+$ = 253, 100% @ t.r. = 4,06 min
	234,64	$[M+H]^+$ = 235/237, 66% @ t.r. = 3,47 min + 34% @ t.r. = 3,65 min
	252,63	$[M+H]^+$ = 253/255, 100% @ t.r. = 3,40 min
	310,75	$[M+H]^+$ = 311, 100% @ t.r. = 3,74 min
	359,22	$[M+H]^+$ = 359/361, 100% @ t.r. = 4,50 min

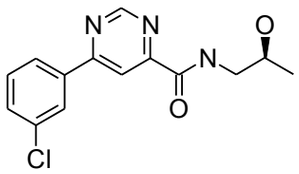
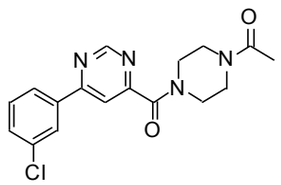
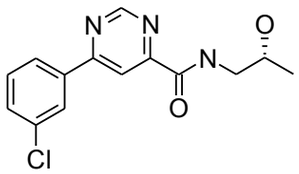
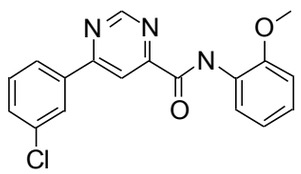
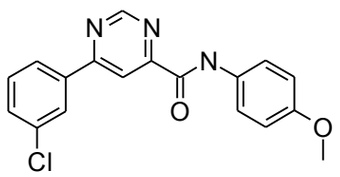
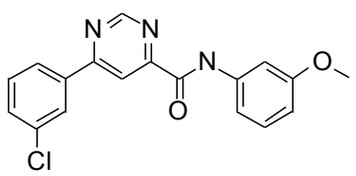
	338,80	$[M+H]^+$ = 339/341, 100% @ t.r. = 3,17 min
	311,73	$[M+H]^+$ = 312, 98% @ t.r. = 4,00 min
	344,30	$[M+H]^+$ = 345, 100% @ t.r. = 4,92 min
	362,29	$[M+H]^+$ = 363, 99% @ t.r. = 4,06 min
	345,19	$[M+H]^+$ = 344, 100% @ t.r. = 4,38 min
	344,30	$[M+H]^+$ = 345, 100% @ t.r. = 3,89 min

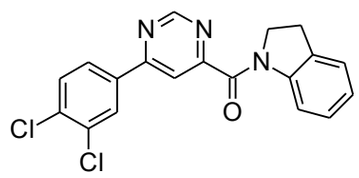
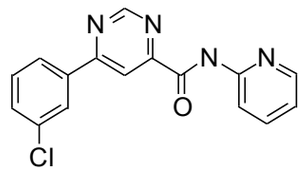
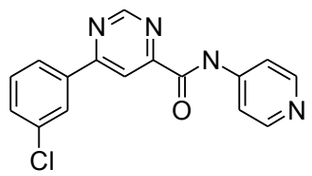
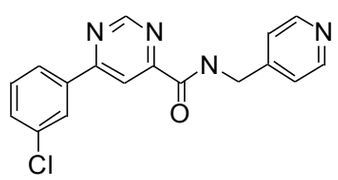
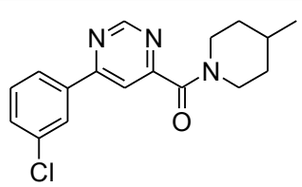
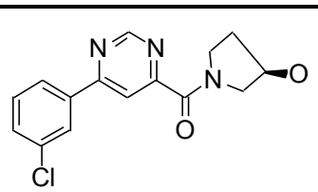
	261,71	$[M+H]^+$ = 262, 99% @ t.r. = 4,34 min
	233,66	$[M+H]^+$ = 234, 100% @ t.r. = 3,60 min
	247,69	$[M+H]^+$ = 248, 100% @ t.r. = 3,85 min
	275,74	$[M+H]^+$= 276, 99% @ t.r. = 4,68 min
	303,75	$[M+H]^+$ = 304, 100% @ t.r. = 3,64 min
	275,74	$[M+H]^+$ = 276, 100% @ t.r. = 4,39 min

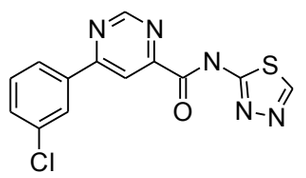
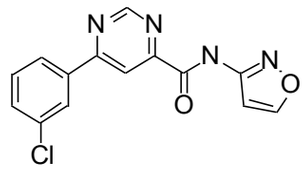
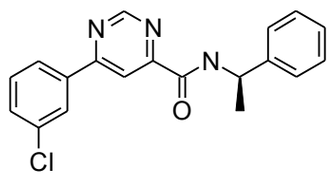
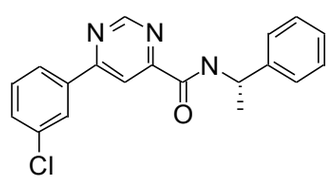
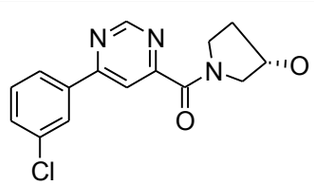
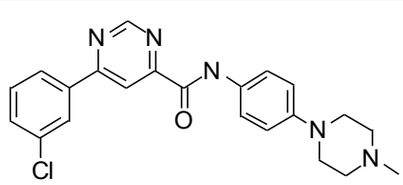
	309,76	$[M+H]^+$ = 310, 100% @ t.r. = 5,17 min
	323,78	$[M+H]^+$ = 324, 100% @ t.r. = 5,08 min
	323,78	$[M+H]^+$ = 324, 100% @ t.r. = 5,40 min
	349,82	$[M+H]^+$ = 350/352, 100% @ t.r. = 4,57 min
	340,77	$[M+H]^+$ = 341, 100% @ t.r. = 4,53 min
	335,80	$[M+H]^+$ = 336, 100% @ t.r. = 4,57 min

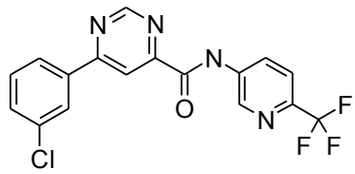
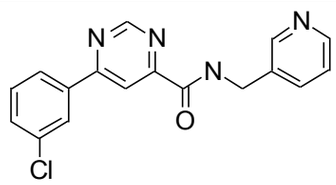
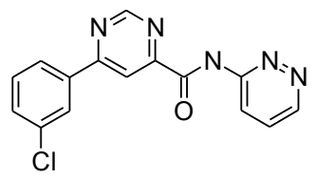
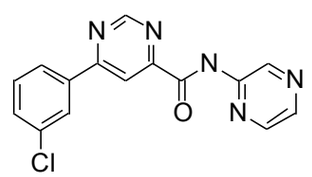
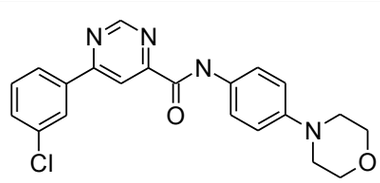
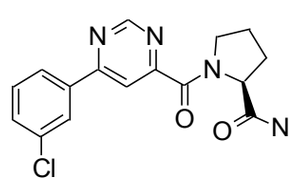
	323,78	$[M+H]^+$ = 324, 100% @ t.r. = 5,25 min
	340,77	$[M+H]^+$ = 342, 100% @ t.r. = 4,15 min
	261,71	$[M+H]^+$ = 262, 100% @ t.r. = 3,73 min
	316,75	$[M+H]^+$ = 317, 100% @ t.r. = 3,30 min
	276,30	$[M+H]^+$ = 277, 100% @ t.r. = 3,30 min
	340,77	$[M+H]^+$ = 341, 99% @ t.r. = 3,19 min

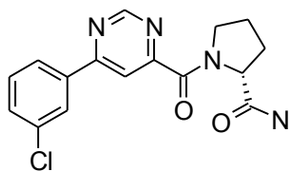
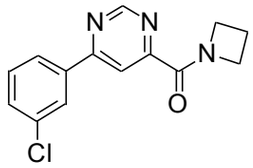
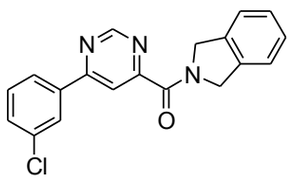
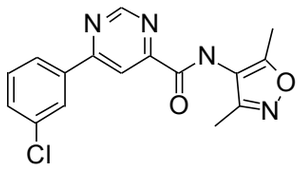
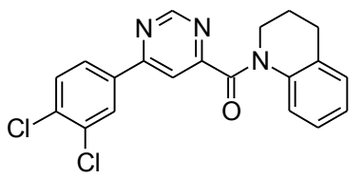
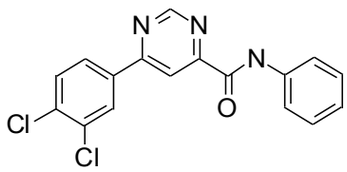
	324,77	$[M+H]^+$ = 325, 100% @ t.r. = 4,14 min
	277,71	$[M+H]^+$ = 278, 100% @ t.r. = 3,56 min
	317,78	$[M+H]^+$ = 318, 100% @ t.r. = 3,42 min
	323,78	$[M+H]^+$ = 324, 100% @ t.r. = 4,97 min
	316,79	$[M+H]^+$ = 317, 100% @ t.r. = 2,66 min
	287,75	$[M+H]^+$ = 288, 100% @ t.r. = 4,56 min

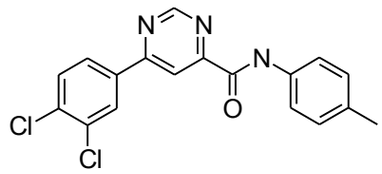
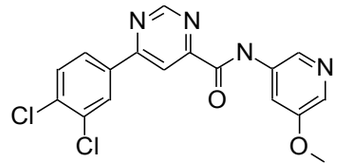
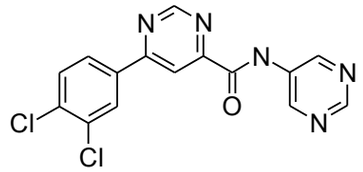
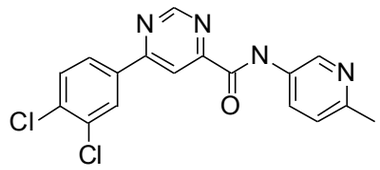
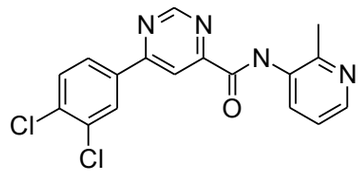
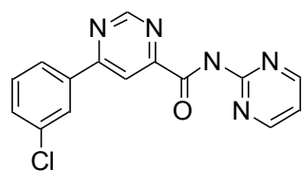
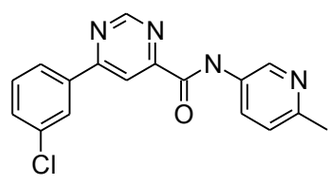
	291,74	$[M+H]^+$ = 292, 100% @ t.r. = 3,78 min
	344,80	$[M+H]^+$ = 345, 100% @ t.r. = 3,51 min
	291,74	$[M+H]^+$ = 292, 100% @ t.r. = 3,77 min
	339,78	$[M+H]^+$ = 340, 100% @ t.r. = 5,45 min
	339,78	$[M+H]^+$ = 340, 100% @ t.r. = 5,43 min
	339,78	$[M+H]^+$ = 340, 100% @ t.r. = 5,16 min

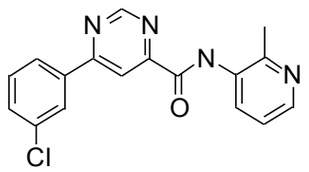
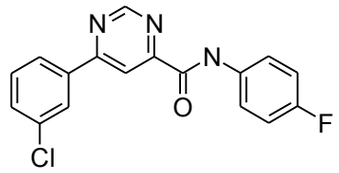
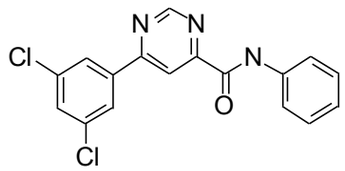
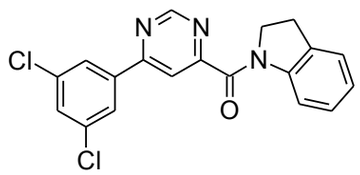
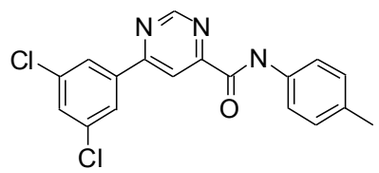
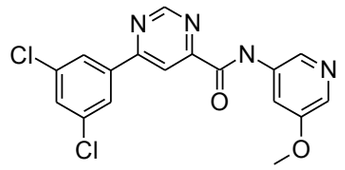
	370,24	$[M+H]^+$ = 370, 100% @ t.r. = 5,38 min
	310,75	$[M+H]^+$ = 311, 100% @ t.r. = 4,98 min
	310,75	$[M+H]^+$ = 311, 100% @ t.r. = 3,08 min
	324,77	$[M+H]^+$ = 325, 97% @ t.r. = 2,98 min
	315,81	$[M+H]^+$ = 316, 97% @ t.r. = 4,64 min
	303,75	$[M+H]^+$ = 304, 100% @ t.r. = 3,48 min

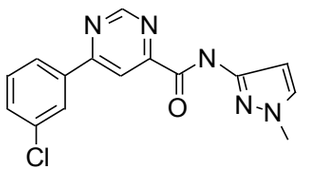
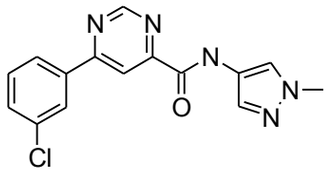
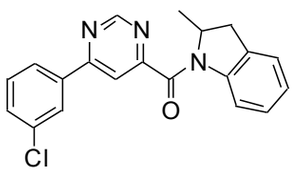
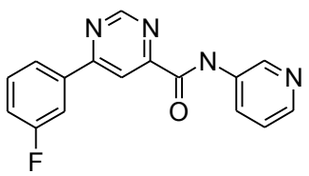
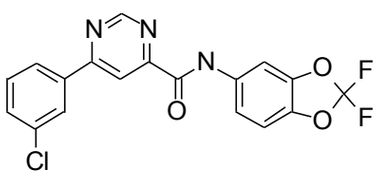
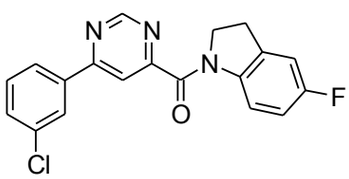
	317,76	$[M+H]^+$ = 318, 100% @ t.r. = 4,18 min
	300,71	$[M+H]^+$ = 301, 93% @ t.r. = 4,48 min
	337,81	$[M+H]^+$ = 338, 100% @ t.r. = 5,11 min
	337,81	$[M+H]^+$ = 338, 100% @ t.r. = 5,10 min
	303,75	$[M+H]^+$ = 304, 100% @ t.r. = 3,48 min
	407,91	$[M+H]^+$ = 408, 99% @ t.r. = 3,30 min

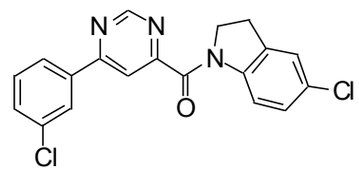
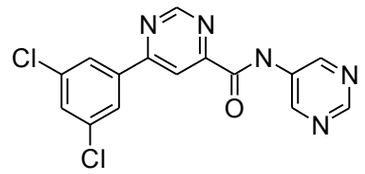
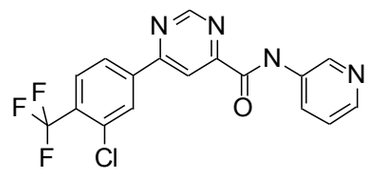
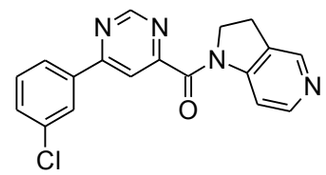
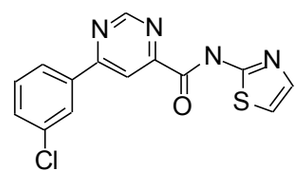
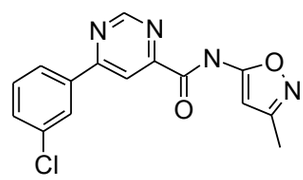
	378,74	$[M+H]^+$ = 379, 100% @ t.r. = 5,13 min
	324,77	$[M+H]^+$ = 325, 100% @ t.r. = 3,15 min
	311,73	$[M+H]^+$ = 311, 100% @ t.r. = 4,36 min
	311,73	$[M+H]^+$ = 311, 98% @ t.r. = 4,67 min
	394,86	$[M+H]^+$ = 395, 100% @ t.r. = 4,91 min
	330,78	$[M+H]^+$ = 331, 100% @ t.r. = 3,39 min

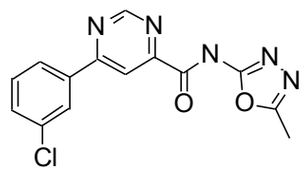
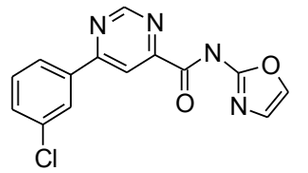
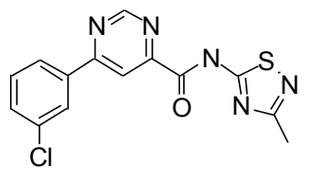
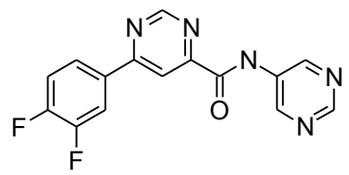
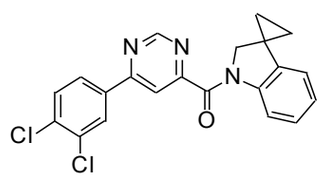
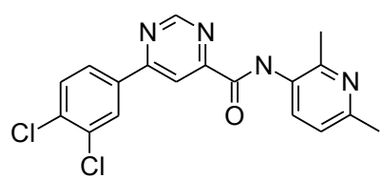
	330,78	$[M+H]^+$ = 331, 99% @ t.r. = 3,41 min
	273,72	$[M+H]^+$ = 274, 100% @ t.r. = 4,25 min
	335,80	$[M+H]^+$ = 336, 100% @ t.r. = 5,32 min
	328,76	$[M+H]^+$ = 329, 100% @ t.r. = 4,83 min
	384,27	$[M+H]^+$ = 384, 100% @ t.r. = 5,13 min
	344,20	$[M+H]^+$ = 344, 100% @ t.r. = 5,41 min

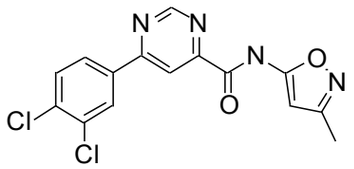
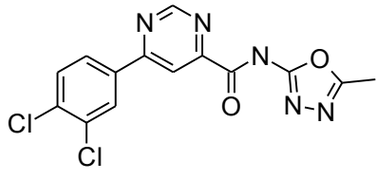
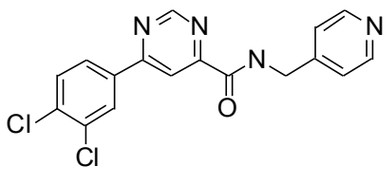
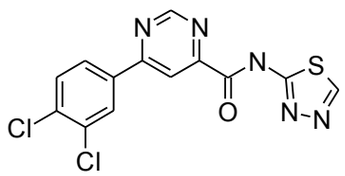
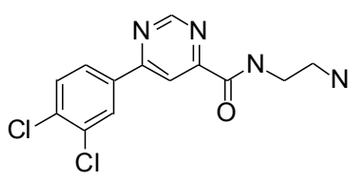
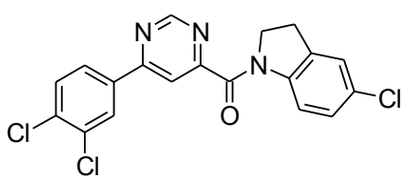
	358,23	$[M+H]^+$ = 358, 100% @ t.r. = 5,61 min
	375,22	$[M+H]^+$ = 375, 100% @ t.r. = 4,67 min
	346,18	$[M+H]^+$ = 346, 100% @ t.r. = 4,47 min
	359,22	$[M+H]^+$ = 361, 100% @ t.r. = 3,82 min
	359,22	$[M+H]^+$ = 361, 100% @ t.r. = 4,09 min
	311,73	$[M+H]^+$ = 312, 100% @ t.r. = 4,12 min
	324,77	$[M+H]^+$ = 325, 100% @ t.r. = 3,39 min

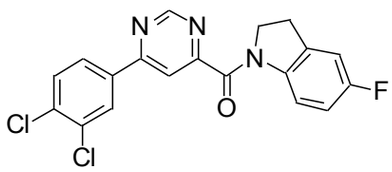
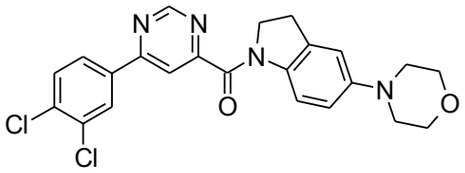
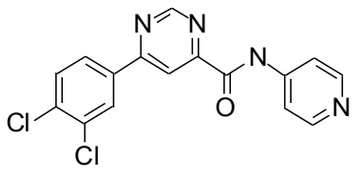
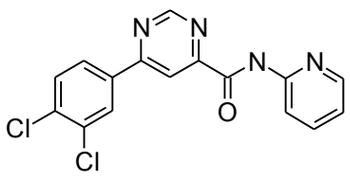
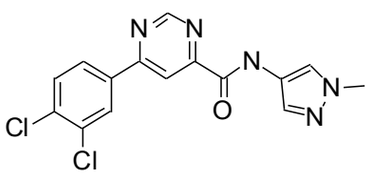
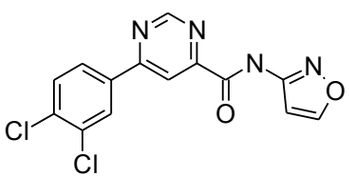
	324,77	$[M+H]^+$ = 325, 100% @ t.r. = 3,63 min
	327,75	$[M+H]^+$ = 328, 100% @ t.r. = 5,25 min
	344,20	$[M+H]^+$ = 344, 100% @ t.r. = 5,47 min
	370,24	$[M+H]^+$ = 370, 100% @ t.r. = 5,38 min
	358,23	$[M+H]^+$ = 358, 100% @ t.r. = 5,67 min
	375,22	$[M+H]^+$ = 375, 100% @ t.r. = 4,75 min

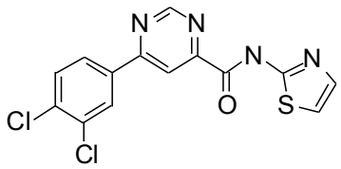
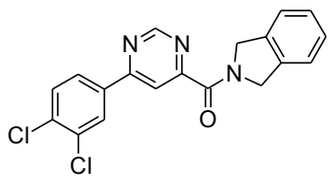
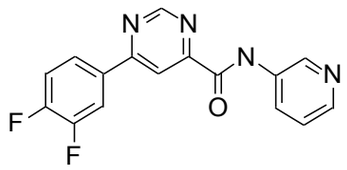
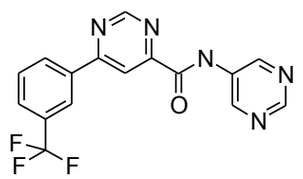
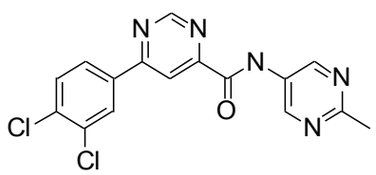
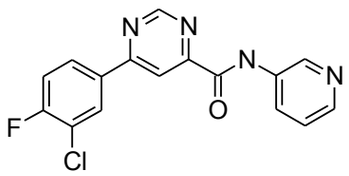
	313,75	$[M+H]^+$ = 314, 100% @ t.r. = 4,39 min
	313,75	$[M+H]^+$ = 313, 99% @ t.r. = 4,15 min
	349,82	$[M+H]^+$ = 350, 100% @ t.r. = 5,28 min
	294,29	$[M+H]^+$ = 295, 100% @ t.r. = 3,61 min
	389,75	$[M+H]^+$ = 390, 100% @ t.r. = 5,43 min
	353,79	$[M+H]^+$ = 354, 100% @ t.r. = 5,04 min

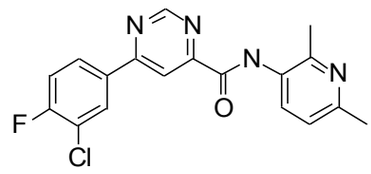
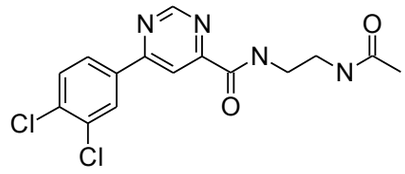
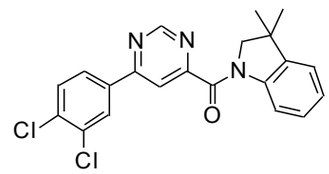
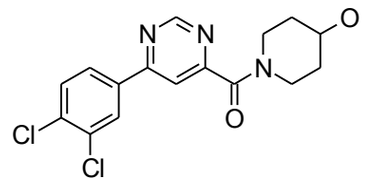
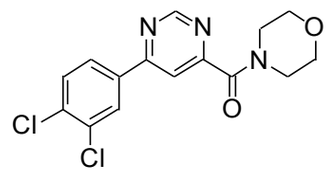
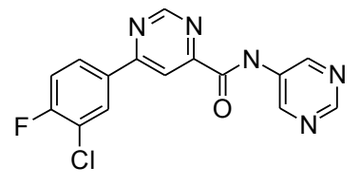
	370,24	$[M+H]^+$ = 370, 100% @ t.r. = 5,31 min
	346,18	$[M+H]^+$ = 345, 97% @ t.r. = 4,56 min
	378,74	$[M+H]^+$ = 379, 100% @ t.r. = 4,34 min
	336,78	$[M+H]^+$ = 337/339, 100% @ t.r. = 3,24 min
	316,77	$[M+H]^+$ = 317, 100% @ t.r. = 4,75 min
	314,73	$[M+H]^+$ = 315/317, 100% @ t.r. = 4,69 min

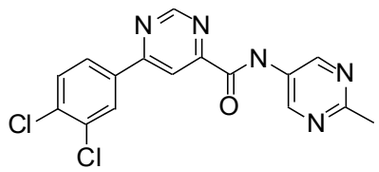
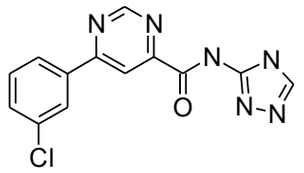
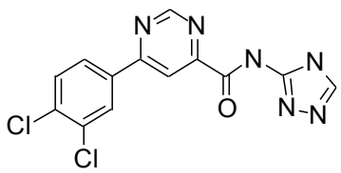
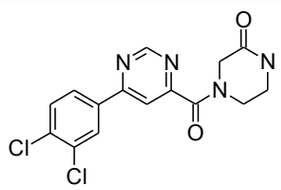
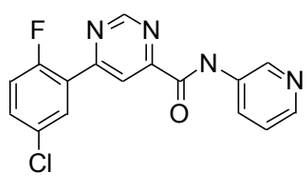
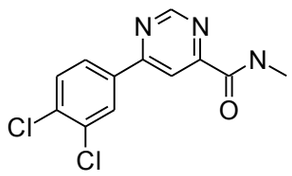
	315,72	$[M+H]^+$ = 316/318, 100% @ t.r. = 3,92 min
	300,71	$[M+H]^+$ = 301/303, 100% @ t.r. = 4,08 min
	331,79	$[M+H]^+$ = 332, 99% @ t.r. = 4,59 min
	313,27	$[M+H]^+$ = 314, 98% @ t.r. = 4,09 min
	396,28	$[M+H]^+$ = 396, 100% @ t.r. = 5,69 min
	373,24	$[M+H]^+$ = 374, 100% @ t.r. = 3,69 min

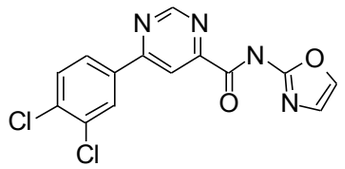
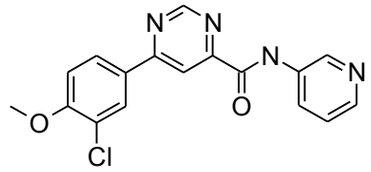
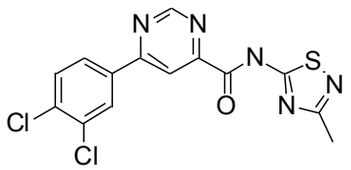
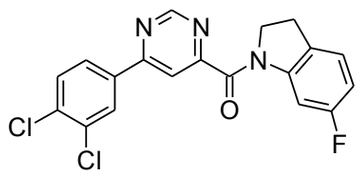
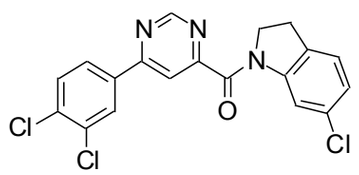
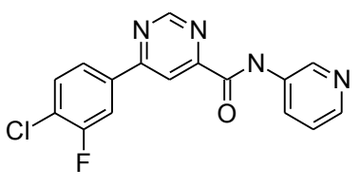
	349,18	$[M+H]^+$ = 349, 100% @ t.r. = 5,13 min
	350,17	$[M+H]^+$ = 350, 99% @ t.r. = 4,19 min
	359,22	$[M+H]^+$ = 360, 100% @ t.r. = 3,46 min
	352,20	$[M+H]^+$ = 352, 100% @ t.r. = 4,42 min
	311,17	$[M+H]^+$ = 312, 96% @ t.r. = 3,18 min
	404,69	$[M+H]^+$ = 406, 100% @ t.r. = 5,44 min

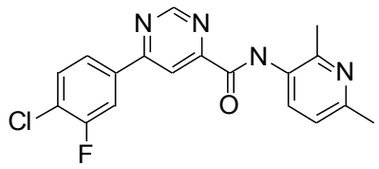
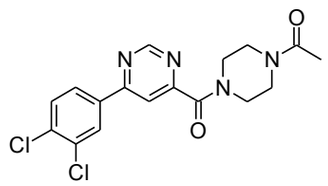
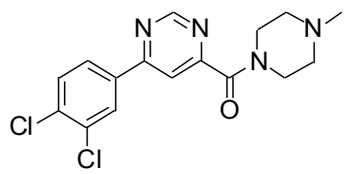
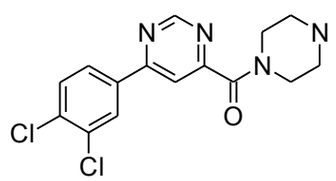
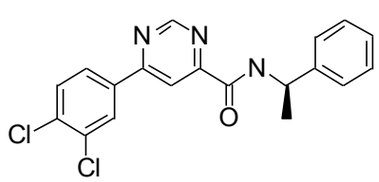
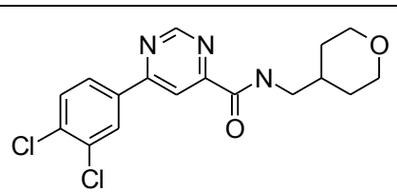
	388,23	$[M+H]^+$ = 388, 100% @ t.r. = 5,46 min
	455,35	$[M+H]^+$ = 455, 100% @ t.r. = 5,17 min
	345,19	$[M+H]^+$ = 346, 100% @ t.r. = 3,33 min
	345,19	$[M+H]^+$ = 345, 100% @ t.r. = 5,19 min
	348,19	$[M+H]^+$ = 348, 98% @ t.r. = 4,40 min
	335,15	$[M+H]^+$ = 335, 100% @ t.r. = 4,68 min

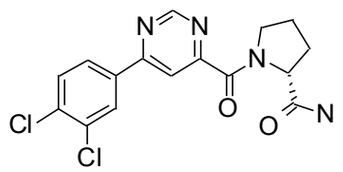
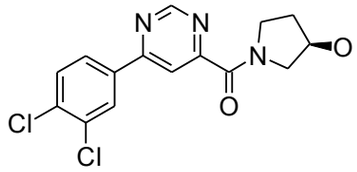
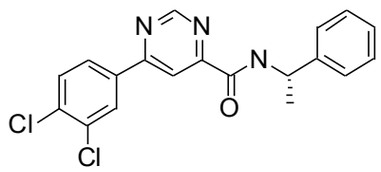
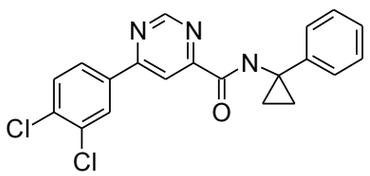
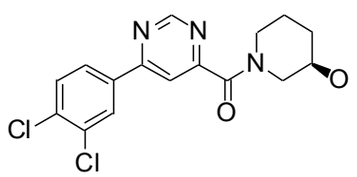
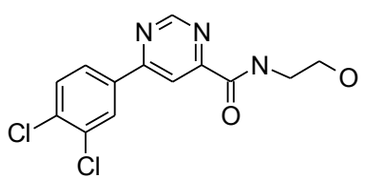
	351,22	$[M+H]^+$ = 351, 100% @ t.r. = 4,87 min
	370,24	$[M+H]^+$ = 370, 100% @ t.r. = 5,25 min
	312,28	$[M+H]^+$ = 313, 100% @ t.r. = 3,82 min
	345,29	$[M+H]^+$ = 346, 100% @ t.r. = 4,23 min
	360,20	$[M+H]^+$ = 360, 100% @ t.r. = 4,47 min
	328,74	$[M+H]^+$ = 329, 100% @ t.r. = 3,96 min

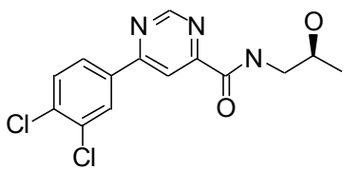
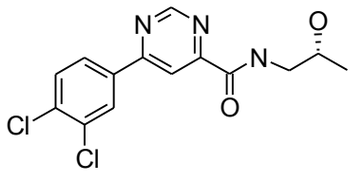
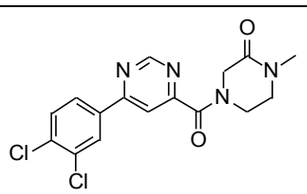
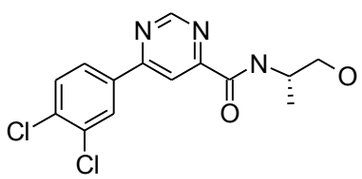
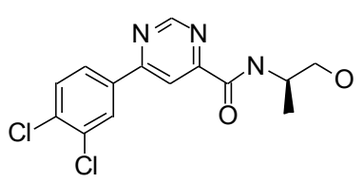
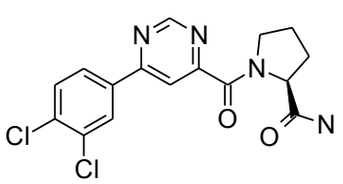
	356,79	$[M+H]^+$ = 358, 100% @ t.r. = 3,27 min
	353,21	$[M+H]^+$ = 355, 100% @ t.r. = 3,83 min
	398,30	$[M+H]^+$ = 398, 100% @ t.r. = 5,45 min
	352,22	$[M+H]^+$ = 352, 100% @ t.r. = 3,88 min
	338,20	$[M+H]^+$ = 338, 100% @ t.r. = 4,21 min
	329,72	$[M+H]^+$ = 330, 100% @ t.r. = 4,21 min

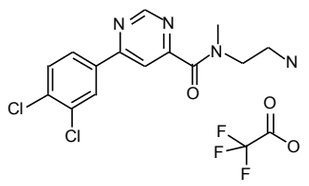
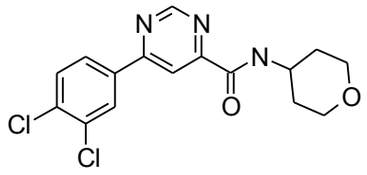
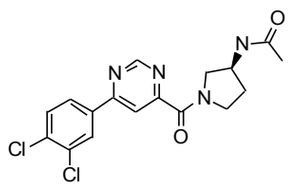
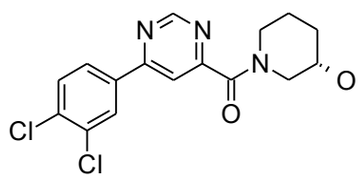
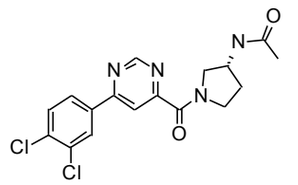
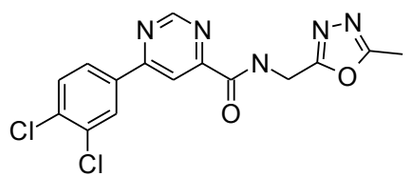
	360,20	$[M+H]^+$ = 326, 100% @ t.r. = 4,16 min
	300,71	
	335,15	
	351,19	$[M+H]^+$ = 351, 100% @ t.r. = 3,74 min
	328,74	$[M+H]^+$ = 329, 100% @ t.r. = 3,82 min
	282,13	$[M+H]^+$ = 282, 99% @ t.r. = 4,28 min

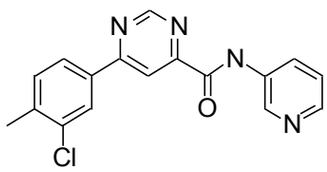
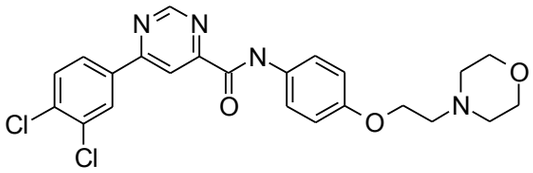
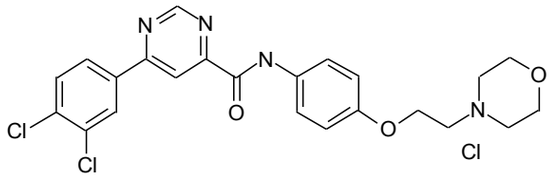
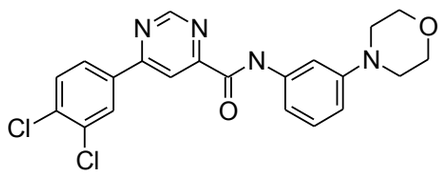
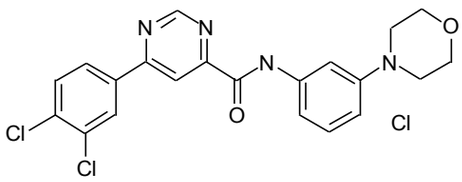
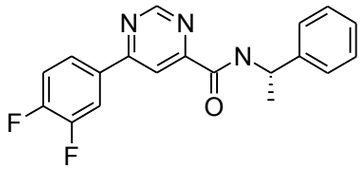
	335,15	$[M+H]^+$ = 335, 100% @ t.r. = 4,25 min
	340,77	$[M+H]^+$ = 341, 100% @ t.r. = 3,67 min
	366,23	$[M+Na]^+$ = 388, 100% @ t.r. = 4,94 min
	388,23	$[M+H]^+$ = 388, 100% @ t.r. = 5,24 min
	404,69	$[M+H]^+$ = 405, 100% @ t.r. = 5,45 min
	328,74	$[M+H]^+$ = 330, 100% @ t.r. = 3,80 min

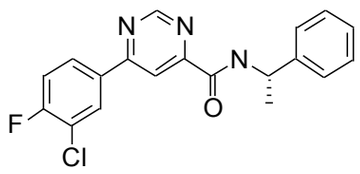
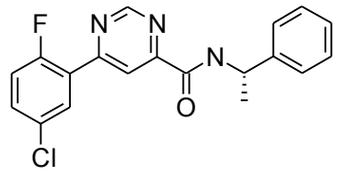
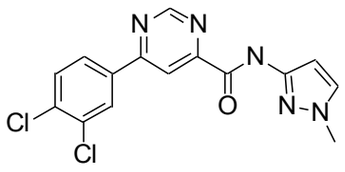
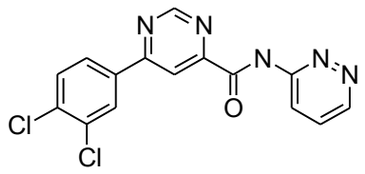
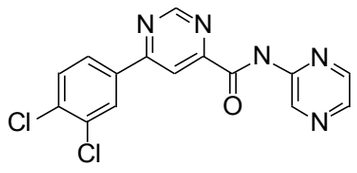
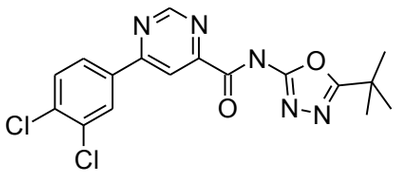
	356,79	$[M+H]^+$ = 359, 100% @ t.r. = 3,30 min
	379,25	$[M+H]^+$ = 379/381, 99% @ t.r. = 3,94 min
	351,24	$[M+H]^+$ = 351/353, 100% @ t.r. = 2,94 min
	337,21	$[M+H]^+$ = 337/339, 100% @ t.r. = 2,92 min
	372,26	$[M+H]^+$ = 372/374, 100% @ t.r. = 5,33 min
	366,25	$[M+H]^+$ =366/368, 100% @ t.r. = 4,56 min

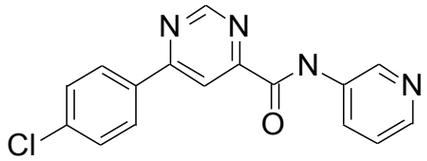
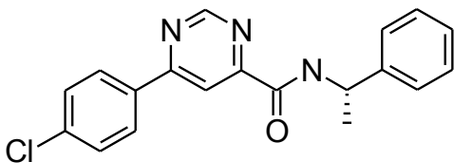
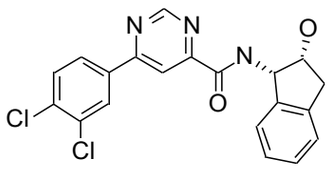
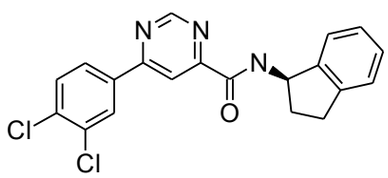
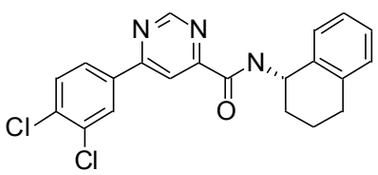
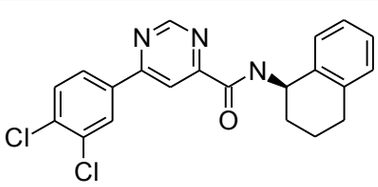
	365,22	$[M+H]^+$ = 365/367, 100% @ t.r. = 3,34 min
	338,20	$[M+H]^+$ = 338/339, 100% @ t.r. = 3,84 min
	372,26	$[M+H]^+$ = 372/374, 100%@ t.r. = 5,33 min
	384,27	$[M+H]^+$ = 384/386, 100% @ t.r. = 5,10 min
	352,22	$[M+H]^+$ = 352/354, 100% @ t.r. = 3,83 min
	312,16	$[M+H]^+$ = 311/313, 99% @ t.r. = 3,83 min

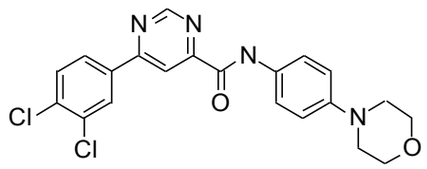
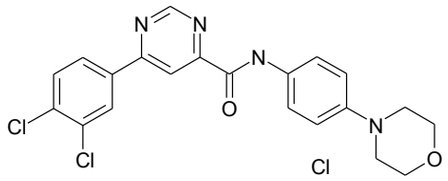
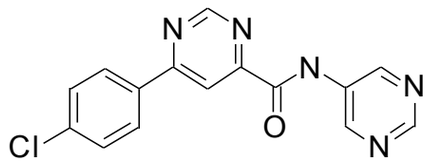
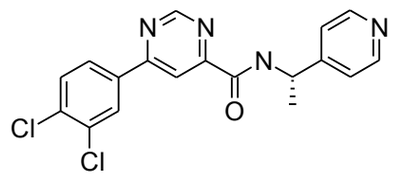
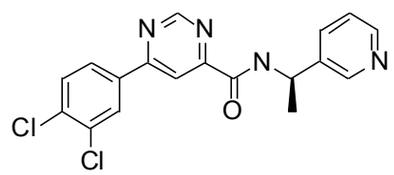
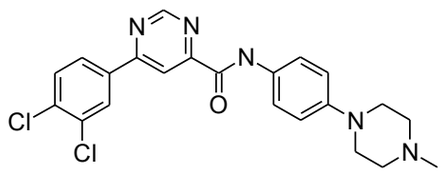
	326,18	$[M+H]^+$ = 325/327, 100% @ t.r. = 4,00 min
	326,18	$[M+H]^+$ = 325/327, 100% @ t.r. = 4,00 min
	365,22	$[M+H]^+$ = 365/367, 95% @ t.r. = 3,81 min
	326,18	$[M+H]^+$ = 325/327, 99% @ t.r. = 4,02 min
	326,18	$[M+H]^+$ = 325/327, 99% @ t.r. = 4,02 min
	365,22	$[M+H]^+$ = 365/367, 99% @ t.r. = 3,88 min

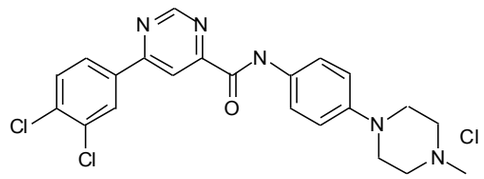
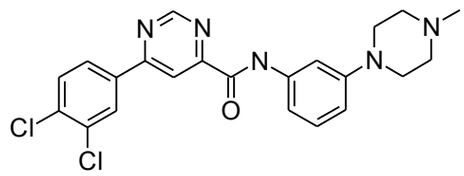
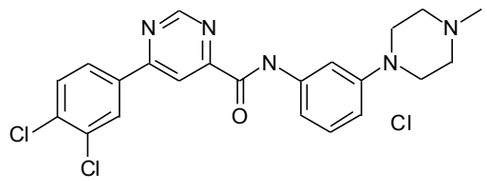
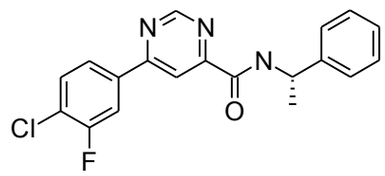
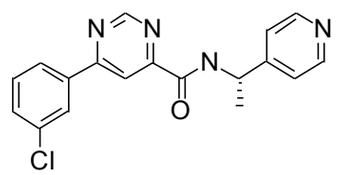
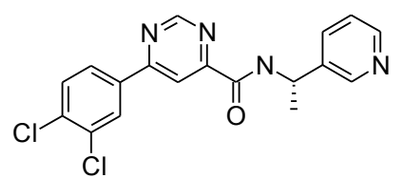
	439,22	$[M+H]^+$ = 324/326, 100% @ t.r. = 2,94 min
	352,22	$[M+H]^+$ = 352/354, 100% @ t.r. = 4,40 min
	379,25	$[M+H]^+$ = 379/381, 100% @ t.r. = 3,74 min
	352,22	$[M+H]^+$ = 352/354, 100% @ t.r. = 3,81 min
	379,25	$[M+H]^+$ = 379/381, 100% @ t.r. = 3,73 min
	364,19	$[M+H]^+$ = 363/365, 100% @ t.r. = 4,07 min

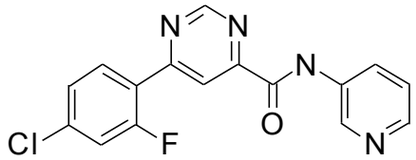
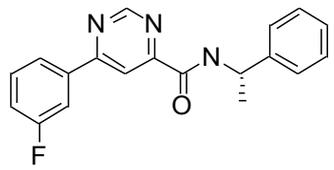
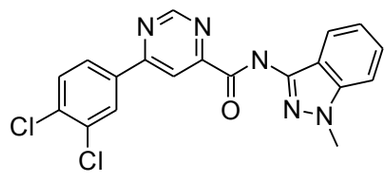
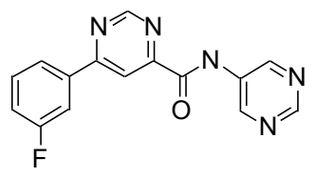
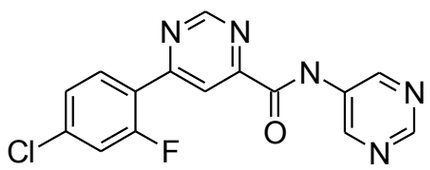
	324,77	$[M+H]^+$ = 325/327, 100% @ t.r. = 4,06 min
	473,36	$[M+H]^+$ = 473/475, 100% @ t.r. = 3,62 min
	509,82	$[M+H]^+$ = 473/475, 100% @ t.r. = 3,42 min
	429,31	$[M+H]^+$ = 429/431, 99% @ t.r. = 5,28 min
	465,77	$[M+H]^+$ = 429/430, 100% @ t.r. = 5,29 min
	339,35	$[M+H]^+$ = 340, 100% @ t.r. = 4,73 min

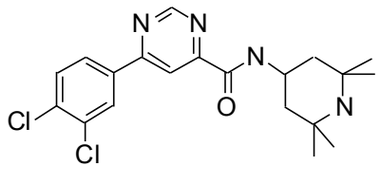
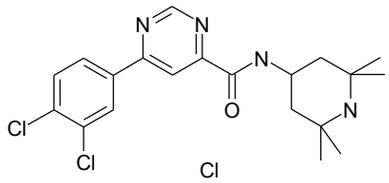
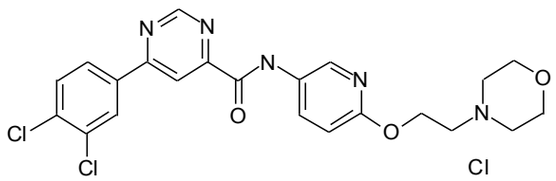
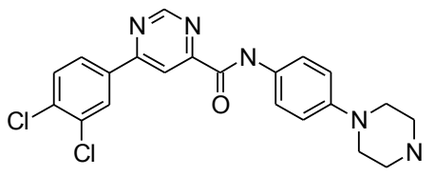
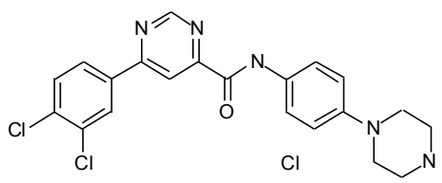
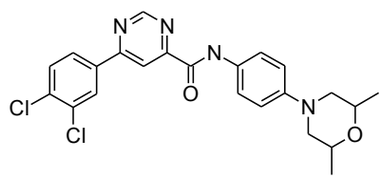
	355,80	$[M+H]^+$ = 356, 100% @ t.r. = 4,95 min
	355,80	$[M+H]^+$ = 356/358, 97% @ t.r. = 4,91 min
	348,19	$[M+H]^+$ = 348, 100% @ t.r. = 4,62 min
	346,18	$[M+H]^+$ = 346/348, 96% @ t.r. = 4,63 min
	346,18	no LCMS - Insoluble en un disolvente apropiado
	392,25	$[M+H]^+$ = 392/394, 100% @ t.r. = 4,76 min

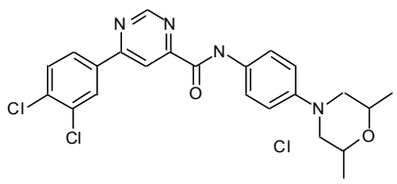
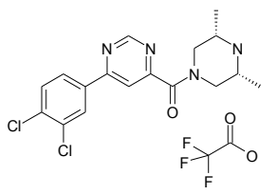
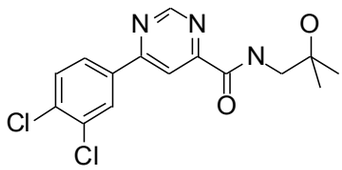
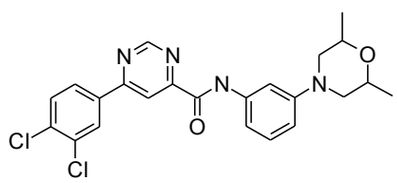
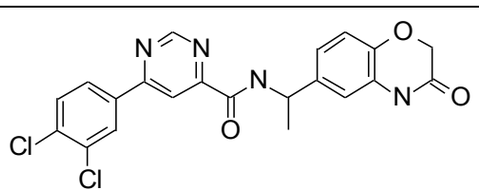
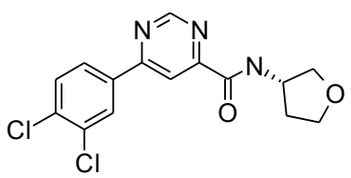
	310,75	$[M+H]^+$ = 311/313, 100% @ t.r. = 3,76 min
	337,81	$[M+H]^+$ = 338/340, 99% @ t.r. = 4,87 min
	400,27	$[M+H]^+$ = 400/402, 99% @ t.r. = 4,74 min
	384,27	$[M+H]^+$ = 384/386, 99% @ t.r. = 5,36 min
	398,30	$[M+H]^+$ = 398/400, 100% @ t.r. = 5,59 min
	398,30	$[M+H]^+$ = 398/400, 100% @ t.r. = 5,59 min

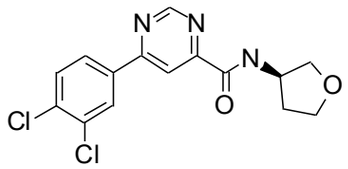
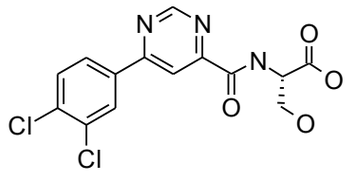
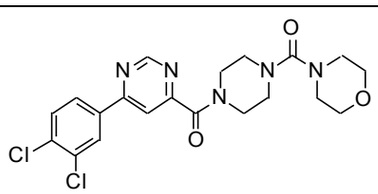
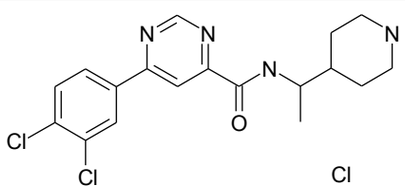
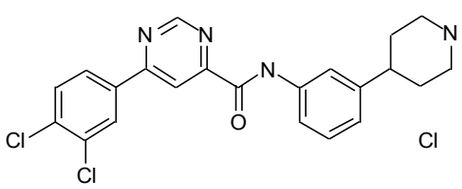
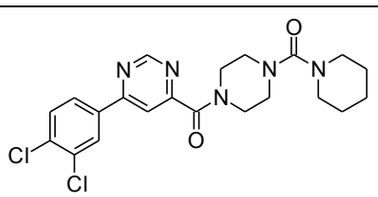
	429,31	$[M+H]^+$ = 429/431, 100% @ t.r. = 5,07 min
	465,77	$[M+H]^+$ = 429/431, 100% @ t.r. = 5,18 min
	311,73	$[M+H]^+$ = 312/314, 100% @ t.r. = 4,07 min
	373,24	$[M+H]^+$ = 373/375, 100% @ t.r. = 3,58 min
	373,24	$[M+H]^+$ = 373/375, 100% @ t.r. = 3,58 min
	442,35	$[M+H]^+$ = 442/444, 100% @ t.r. = 3,61 min

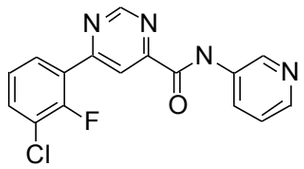
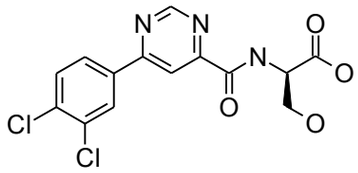
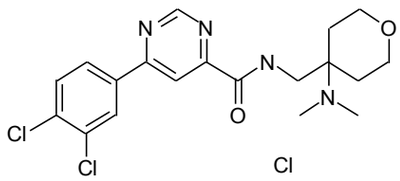
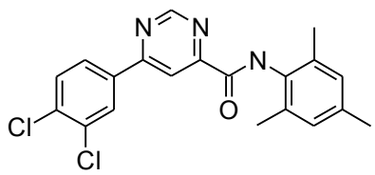
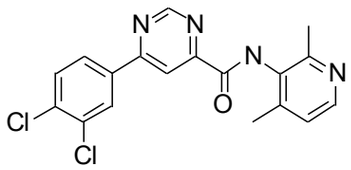
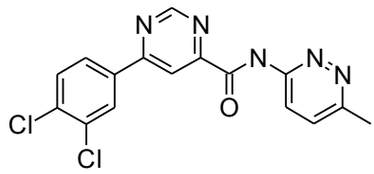
	478,81	$[M+H]^+$ = 441/443, 100% @ t.r. = 3,39 min
	442,35	$[M+H]^+$ = 442/444, 100% @ t.r. = 3,64 min
	478,81	$[M+H]^+$ = 441/443, 100% @ t.r. = 3,50 min
	355,80	$[M+H]^+$ = 356/358, 100% @ t.r. = 4,91 min
	338,80	$[M+H]^+$ = 339/341, 99% @ t.r. = 3,86 min
	373,24	$[M+H]^+$ = 373/375, 100% @ t.r. = 4,21 min

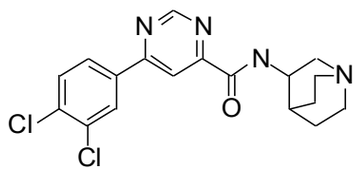
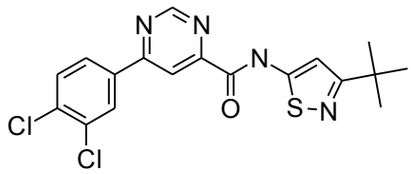
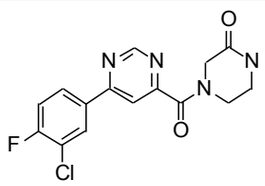
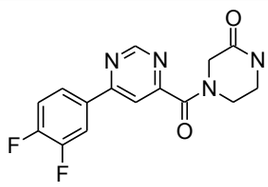
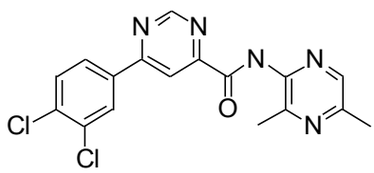
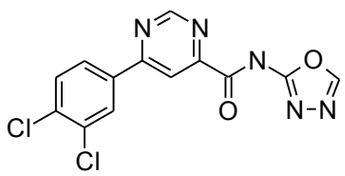
	328,74	$[M+H]^+$ = 329/331, 100% @ t.r. = 3,75 min
	355,80	$[M+H]^+$ = 356/358, 100% @ t.r. = 5,70 min
	321,36	$[M+H]^+$ = 322, 100% @ t.r. = 5,57 min
	398,25	$[M+H]^+$ = 397/399, 100% @ t.r. = 5,76 min
	295,28	$[M+H]^+$ = 296, 94% @ t.r. = 3,58 min
	329,72	$[M+H]^+$ = 329, 100% @ t.r. = 3,92 min

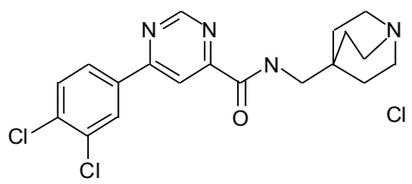
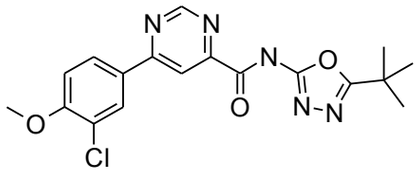
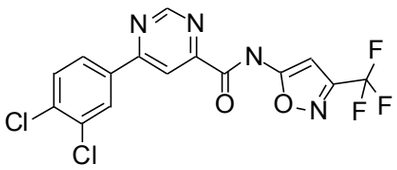
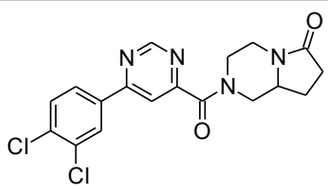
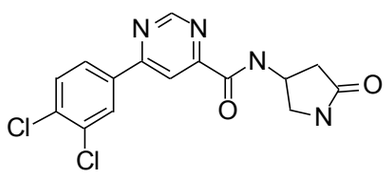
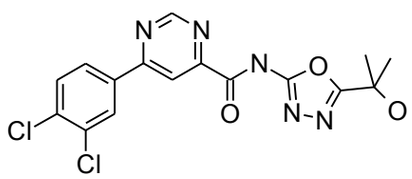
	407,35	$[M+H]^+$ = 407/409, 100% @ t.r. = 3,19 min
	443,81	$[M+H]^+$ = 407/409, 100% @ t.r. = 3,24 min
	510,81	$[M+H]^+$ = 474/476, 96% @ t.r. = 3,43 min
	428,32	$[M+H]^+$ = 428/430, 100% @ t.r. = 3,18 min
	464,79	$[M+H]^+$ = 428/430, 100% @ t.r. = 3,14 min
	457,36	$[M+H]^+$ = 457/459, 100% @ t.r. = 5,23 min

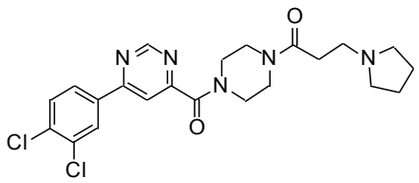
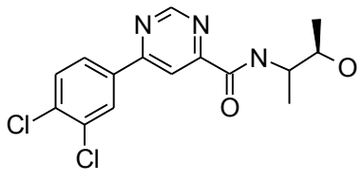
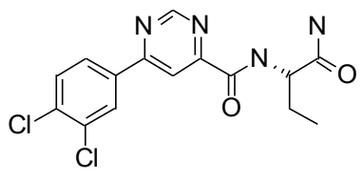
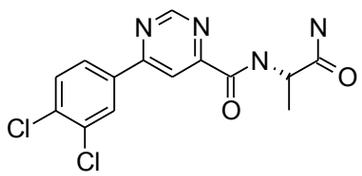
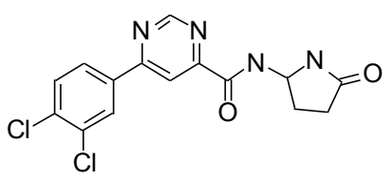
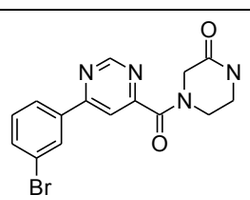
	493,82	$[M+H]^+$ = 457/459, 100% @ t.r. = 5,58 min
	479,29	$[M+H]^+$ = 365/367, 100% @ t.r. = 2,63 min
	340,21	$[M+H]^+$ = 340/342, 100% @ t.r. = 4,17 min
	457,36	$[M+H]^+$ = 457/459, 100% @ t.r. = 5,57 min
	443,29	$[M+H]^+$ = 443/445, 100% @ t.r. = 4,67 min
	338,20	$[M+H]^+$ = 338/340, 99% @ t.r. = 4,40 min

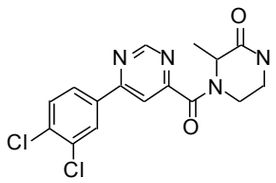
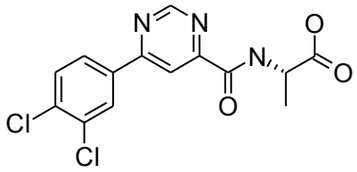
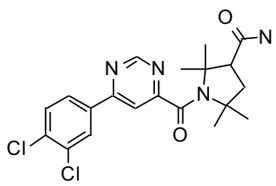
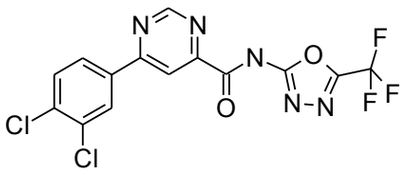
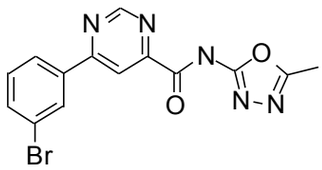
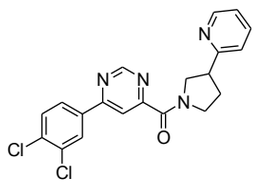
	338,20	$[M+H]^+$ = 338/340, 99% @ t.r. = 4,40 min
	356,17	$[M+H]^+$ = 356/358, 99% @ t.r. = 3,84 min
	450,33	$[M+H]^+$ = 450/452, 100% @ t.r. = 4,00 min
	415,75	$[M+H]^+$ = 379/381, 100% @ t.r. = 3,12 min
	463,80	$[M+H]^+$ = 427/429, 100% @ t.r. = 3,45 min
	448,36	$[M+H]^+$ = 448/450, 100% @ t.r. = 4,53 min

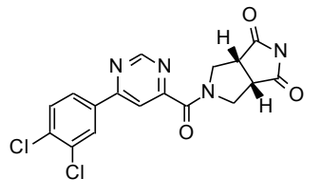
	328,74	$[M+H]^+$ = 329/331, 100% @ t.r. = 3,67 min
	356,17	$[M+H]^+$ = 356/358, 100% @ t.r. = 3,82 min
	445,78	$[M+H]^+$ = 409/411, 100% @ t.r. = 3,07 min
	386,28	$[M+H]^+$ = 386/388, 100% @ t.r. = 5,55 min
	373,24	$[M+H]^+$ = 373/375, 100% @ t.r. = 3,41 min
	360,20	$[M+H]^+$ = 360/362, 100% @ t.r. = 4,73 min

	377,28	$[M+H]^+$ = 377/379, 100% @ t.r. = 3,13 min
	407,32	$[M+H]^+$ = 407/409, 100% @ t.r. = 5,48 min
	334,74	$[M+H]^+$ = 335, 100% @ t.r. = 3,37 min
	318,29	$[M+H]^+$ = 319, 98% @ t.r. = 3,19 min
	374,23	$[M+H]^+$ = 374/376, 98% @ t.r. = 4,63 min
	336,14	$[M+H]^+$ = 336/338, 100% @ t.r. = 4,04 min

	427,76	$[M+H]^+$ = 391/393, 100% @ t.r. = 3,12 min
	387,83	$[M+H]^+$ = 388/390, 100% @ t.r. = 4,38 min
	403,15	$[M+H]^+$ = 403/405, 100% @ t.r. = 5,35 min
	391,26	$[M+H]^+$ = 391/393, 100% @ t.r. = 3,86 min
	351,19	$[M+H]^+$ = 351/353, 100% @ t.r. = 3,78 min
	394,22	$[M+H]^+$ = 394/396, 100% @ t.r. = 3,99 min

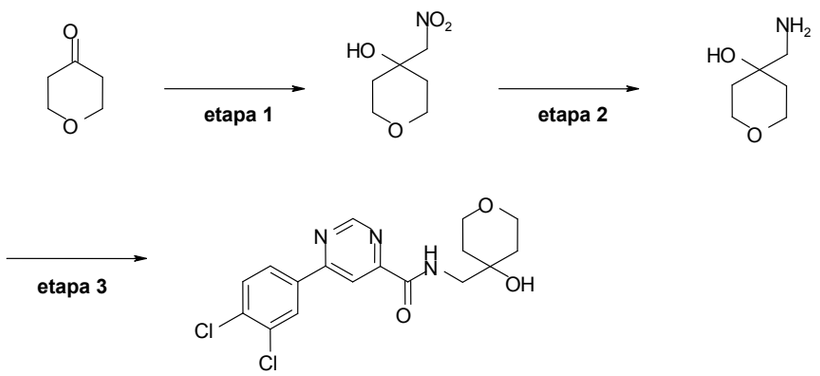
	462,38	$[M+H]^+$ = 462/464, 100% @ t.r. = 3,04 min
	340,21	$[M+H]^+$ = 340/342, 100% @ t.r. = 4,28 min
	353,21	$[M+H]^+$ = 353/355, 100% @ t.r. = 4,10 min
	339,18	$[M+H]^+$ = 339/341, 100% @ t.r. = 3,90 min
	351,19	$[M-C4H4NO]^+$ = 268/270, 100% @ t.r. = 3,88 min
	361,20	$[M+H]^+$ = 361/363, 100% @ t.r. = 3,38 min

	365,22	$[M+H]^+$ = 365/367, 100% @ t.r. = 3,80 min
	340,17	$[M+H]^+$ = 340/342, 100% @ t.r. = 4,20 min
	421,33	$[M+H]^+$ = 421/423, 100% @ t.r. = 4,13 min
	404,14	$[M+H]^+$ = 404/406, 100% @ t.r. = 4,94 min
	360,17	$[M+H]^+$ = 360/362, 100% @ t.r. = 3,70 min
	399,28	$[M+H]^+$ = 399/401, 100% @ t.r. = 3,98 min

	391,22	$[M+H]^+$ = 391/393, 100% @ t.r. = 3,59 min

Ejemplo 2

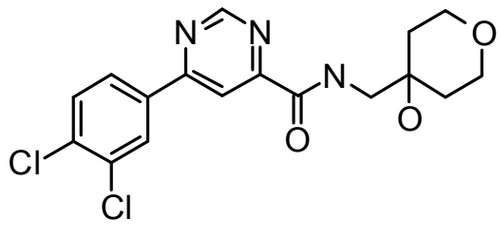
Esquema de Reacción 2



Con respecto al Esquema de Reacción 2, Etapa 1, a una solución agitada de piran-4-ona (1 equiv.) y nitrometano (1 equiv.) en metanol (10 vol.) enfriada externamente a -10ºC en una atmósfera de gas nitrógeno, se le añadió, durante un periodo de cinco minutos, una solución al 30% p/p de metóxido sódico en metanol (2,10 vol.). Después, la mezcla se agitó durante 1 hora a 0ºC y después de 2 horas a 10ºC, se añadió ácido acético (0,75 vol.) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (25 vol.) y los extractos orgánicos se extrajeron con DCM (4 x 50 vol.). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se retiraron por filtración y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2:3 de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto diana en forma de cristales sólidos de color blanco.

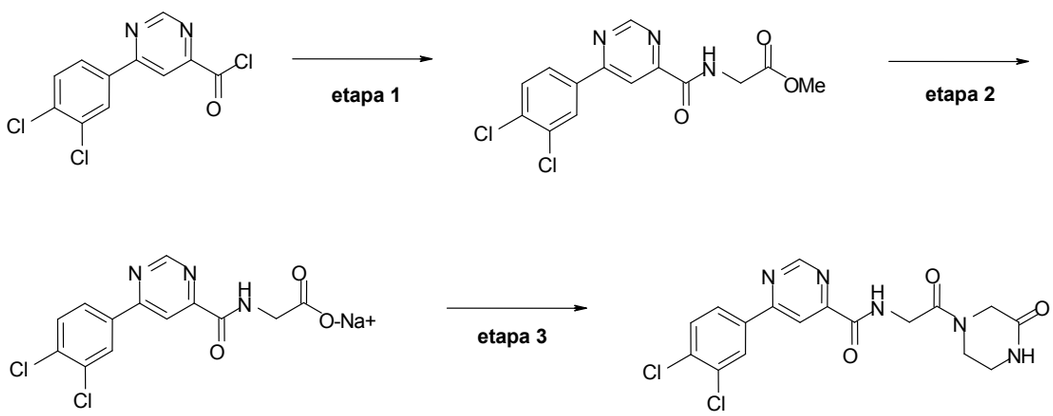
Con respecto al Esquema de Reacción 2, Etapa 2, a una solución agitada de 4-nitrometil-tetrahidro-piran-4-ol (1 equiv.) en etanol (24 vol.) y agua (0,3 vol.) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,29 equiv. en peso). La mezcla se agitó en gas hidrógeno durante 22 horas a TA. La mezcla se filtró a través de Kiesselguhr y el filtrado se evaporó. Después, el residuo se secó azeotrópicamente con tolueno (2 x 10 vol.) y etanol (2 x 10 vol.) para dar el compuesto diana en forma de un aceite oscuro.

Con respecto al Esquema de Reacción 2, Etapa 3, a una solución agitada de 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonilo cloruro (1 equiv.) enfriada externamente a 0ºC en una atmósfera de gas nitrógeno se le añadió una mezcla de 4-aminometil-tetrahidro-piran-4-ol (1,5 equiv.) y DIPEA (1,5 equiv.) en THF seco (16 vol.). La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida; se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ (80 vol.) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (4 x 120 vol.). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se retiraron por filtración y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía seca en columna ultrarrápida (gradiente de 3:7 a 7:3 de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto diana en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	382,25	$[M+H]^+$ = 382/384, 100% @ t.r. = 4,06 min

Ejemplo 3

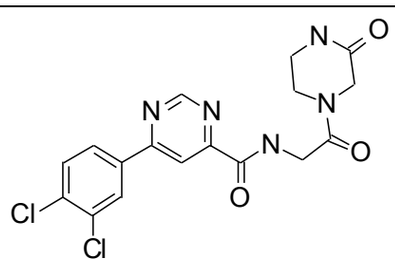
Esquema de Reacción 3



Con respecto al Esquema de Reacción 3, Etapa 1, una mezcla de cloruro de 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonilo (1 equiv.), hidrocloruro de éster metílico de glicina (1,2 equiv.) y DIPEA (2,4 equiv.) en DCM (25 vol.) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ y la capa orgánica se extrajo con DCM (25 vol.). La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto diana.

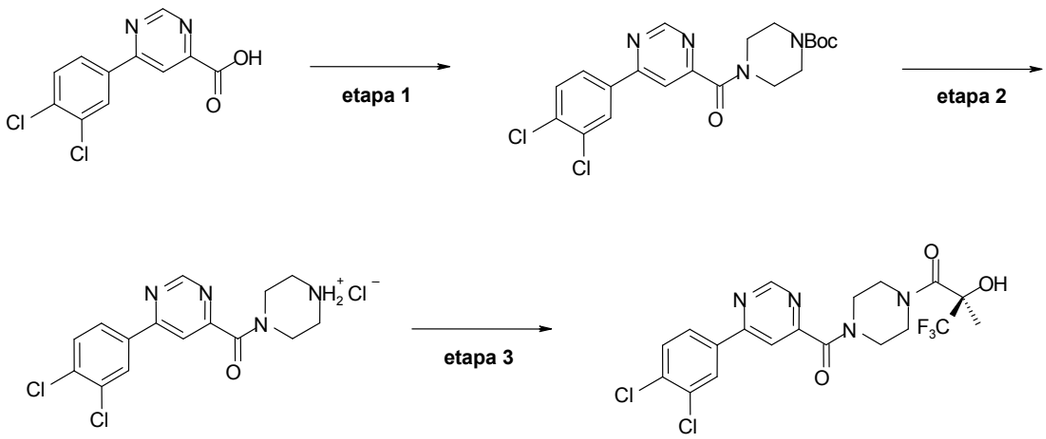
Con respecto al Esquema de Reacción 3, Etapa 2, a una solución agitada de éster metílico del ácido {[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-acético (1 equiv.) en THF (20 vol.) se le añadió NaOH 2 N (3,70 vol.) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y EtOAc y se secó para proporcionar el compuesto diana en bruto.

Con respecto al Esquema de Reacción 3, Etapa 3, a una suspensión agitada de la sal sódica del ácido {[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-acético (1 equiv.) y piperazin-2-ona (1,2 equiv.) en DMF (50 vol.) se le añadieron HATU (1,2 equiv.), EDCI (1,2 equiv.) y DIPEA (1,2 equiv.), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ y los orgánicos se extrajeron con DCM. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido en bruto se trituró en EtOAc, se retiró por filtración, se lavó con heptano y se secó para proporcionar el compuesto diana.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	408,25	$[M+H]^+$ = 408/410, 99% @ t.r. = 3,72 min

Ejemplo 4

Esquema de Reacción 4



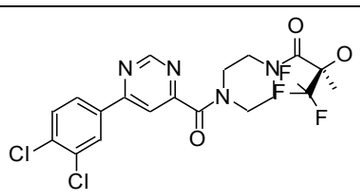
Con respecto al Esquema de Reacción 4, Etapa 1, los análogos de amida requeridos se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el método B.

Con respecto al Esquema de Reacción 4, Etapa 2, a una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (21 vol.) se le añadió lentamente en porciones éster terc-butílico del ácido 4-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-1-carboxílico (1 equiv.). La mezcla de reacción espesa resultante se agitó durante 3 días y después el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se secó azeotrópicamente con DCM (x 5) para proporcionar el compuesto diana en forma de la sal hidrocloruro.

Con respecto al Esquema de Reacción 4, Etapa 3, una solución agitada de ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-propiónico (1 equiv.) se disolvió en DCM (47 vol.). Después, se añadieron cloruro de oxalilo (3 equiv.) y DMF (0,09 vol.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y se secó azeotrópicamente con DCM (x 2) para proporcionar el cloruro de ácido en forma de un líquido transparente.

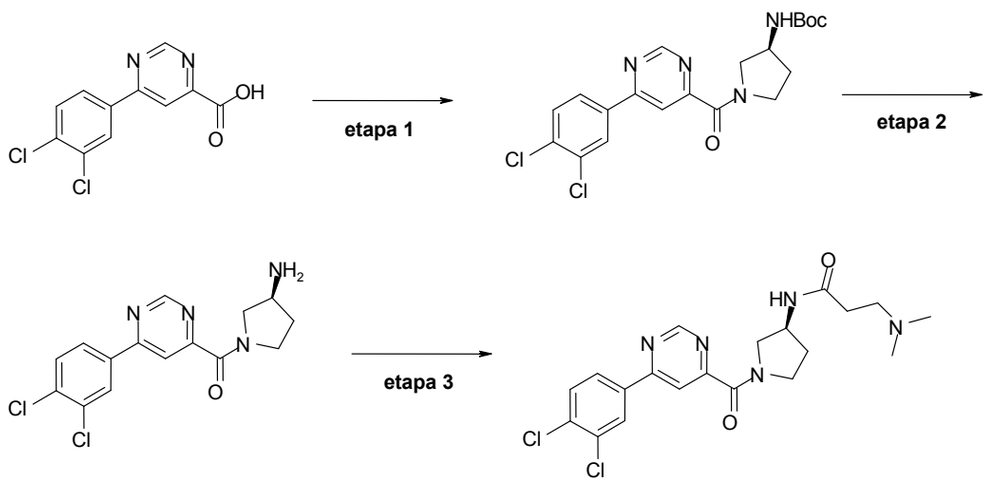
A una suspensión agitada de hidrocloruro de [6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il-metanona (1,2 equiv.) en DCM (42 vol.) se le añadió trietilamina (4 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la solución resultante se le añadió lentamente gota a gota el cloruro de ácido (1 equiv.) disuelto en DCM a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua.

Después, la fase orgánica se lavó con agua (1 x 2100 vol.), HCl 2 N (1 x 850 vol.), agua (2 x 850 vol.) y salmuera (1 x 850 vol.), se secó ($MgSO_4$), se retiró por filtración y se concentró a presión reducida. El aceite transparente se semi-purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (usando un gradiente de 0 a 5% de MeOH:DCM). Después, el sólido se disolvió en la cantidad mínima de EtOAc y se precipitó con heptano, se filtró y se secó. Este proceso se repitió. El sólido se calentó en la cantidad mínima de EtOAc y se precipitó con un exceso de heptano, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto diana.

Estructura	Peso Molecular	Resultado del Espec. de Masas
	477,27	$[M+H]^+$ = 477/479, 100% @ t.r. = 4,24 min

Ejemplo 5

Esquema de Reacción 5



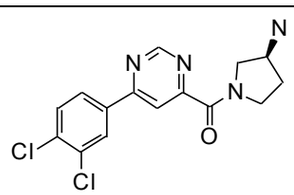
Con respecto al Esquema de Reacción 5, Etapa 1, los análogos de amida requeridos se

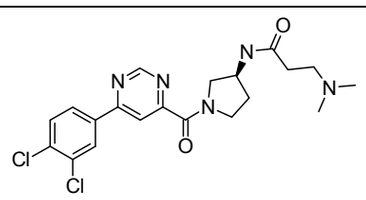
prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el método B.

Con respecto al Esquema de Reacción 5, Etapa 2, a una solución agitada de éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-carbámico (1 equiv.) en DCM (21 vol.) se le añadió TFA (2,1 vol.) a TA. Después de agitar a TA durante 2 horas, se añadió más cantidad de TFA (2,1 vol.) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió lentamente una solución de $NaHCO_3$ saturado hasta alcanzar un valor de pH de 8. Después, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se retiró por filtración y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto diana.

Con respecto al Esquema de Reacción 5, Etapa 3, a una suspensión agitada de ((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-metanona (1 equiv.) e hidrocloruro del ácido 3-dimetilamino propiónico (1,2 equiv.) en DMF (42 vol.) se le añadieron HATU (1,2 equiv.), DIPEA (1,2 equiv.) y EDCI (1,2 equiv.) a TA. Después de agitar durante 2 horas, se añadió una solución saturada de $NaHCO_3$ y el precipitado que resultó se retiró por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc, se secó (Na_2SO_4), se retiró por filtración y se concentró a presión reducida. Después, el sólido se trituró en éter dietílico y después con heptano. Finalmente, el sólido se trituró en la cantidad mínima de EtOAc, se retiró por filtración y se secó para proporcionar el compuesto diana.

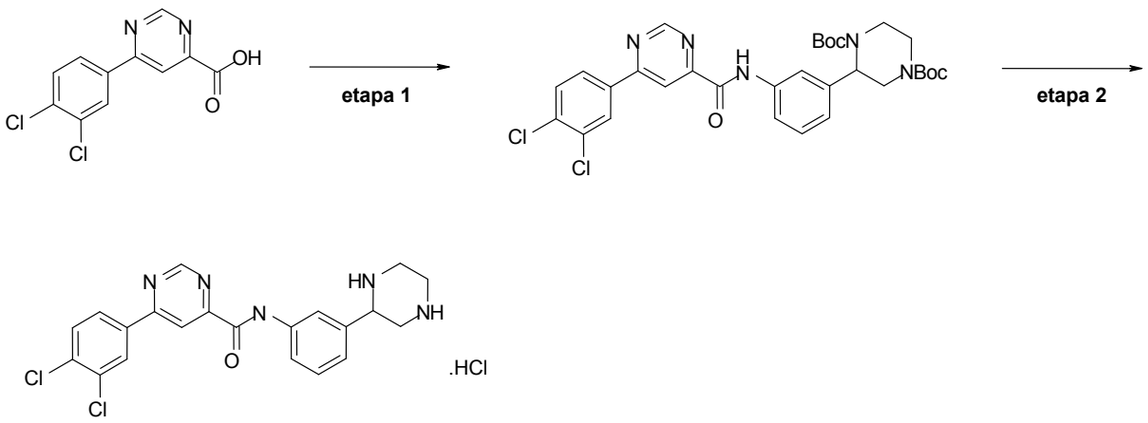
Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se ha descrito anteriormente.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	337,21	$[M+H]^+$ = 337/339, 99% @ t.r. = 2,84 min

	436,34	$[M+H]^+$ = 436/438, 99% @ t.r. = 2,98 min

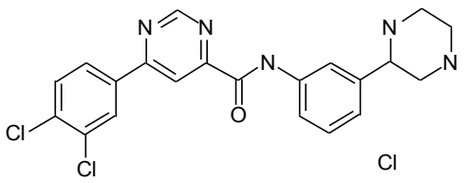
Ejemplo 6

Esquema de Reacción 6



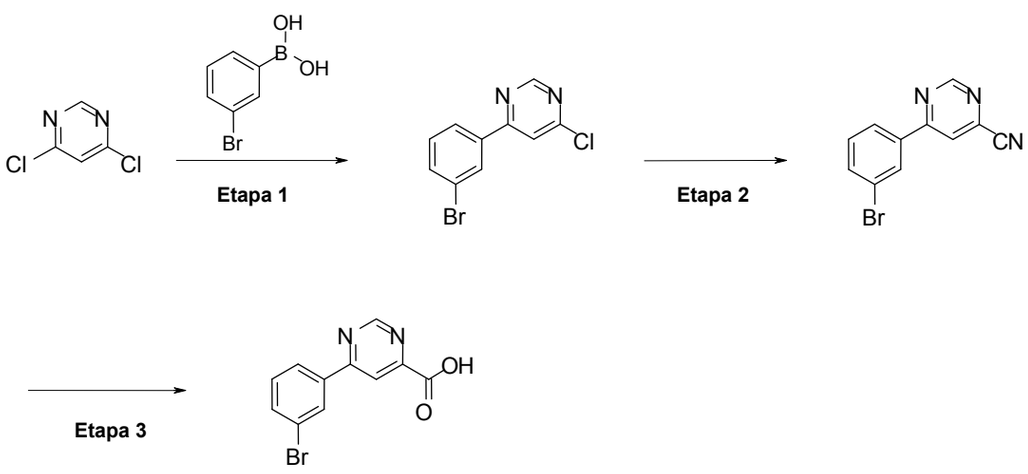
Con respecto al Esquema de Reacción 6, Etapa 1, los análogos de amida requeridos se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el método B.

Con respecto al Esquema de Reacción 6, Etapa 2, a una solución agitada de di-terc-butil éster del ácido 2-(3-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-fenil)-piperazin-1,4-dicarboxílico (1 equiv.) en MeOH (208 vol.) en una atmósfera de gas nitrógeno se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 equiv.) a TA. Después de 30 minutos, se añadió más cantidad de metanol para mejorar la solubilidad. Después de agitar a TA durante una noche, se añadió más cantidad de HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 vol.) y la mezcla de reacción se agitó de nuevo durante una noche. La sal precipitada se retiró por filtración, se lavó con heptano (1250 vol.) y se secó para proporcionar el compuesto diana.

Estructura	Peso Molecular	Resultado del Espec. de Masas
	464,79	$[M+H]^+$ = 428/430, 99% @ t.r. = 2,86 min

Ejemplo 7

Esquema de Reacción 7

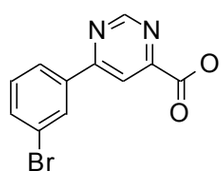


Con respecto al Esquema de Reacción 7, Etapa 1, a una suspensión agitada de dicloropirimidina (1 equiv.) en 1,4-dioxano (20 vol.) se le añadieron ácido borónico (0,7 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 equiv.). A la mezcla resultante se le añadió una solución 2 M de K_2CO_3 (10 vol.) y se calentó a 90ºC durante 3 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc:agua (1:1) (100 vol.) y la solución resultante se filtró a través de celite. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (50 vol.). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 vol.), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [1:10] de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto diana

requerido (8,38 g, 62%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

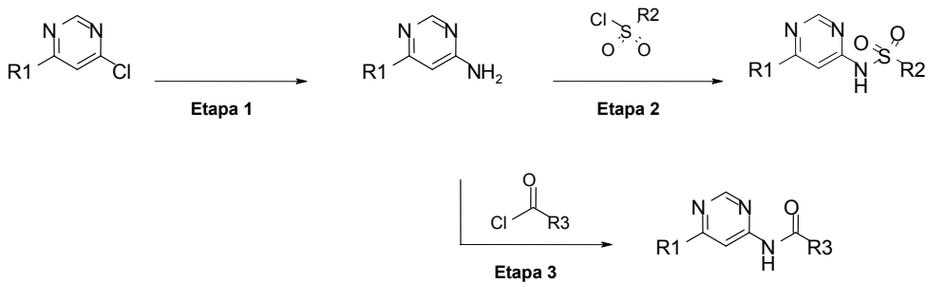
Con respecto al Esquema de Reacción 7, Etapa 2, a una mezcla agitada y desgasificada de 4-Cloro-6-sustituido-fenil-pirimidina (1 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 equiv.) en DMF (20 vol.) se le añadió $Zn(CN)_2$ (1 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó a 100ºC con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (50 vol.) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 40 vol.). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (20 vol.), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [1:10] de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto diana requerido (5,8 g, 75%) en forma de un sólido de color blanco.

Con respecto al Esquema de Reacción 7, Etapa 3, una suspensión de 4-ciano-6-sustituido-fenil-pirimidina (1 equiv.) en ácido acético (12 vol.) y HCl (12 M) concentrado (12 vol.) se calentó a 100ºC con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua (20 vol.) y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido en bruto se trituró con TBME, se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto diana, 5,5 g (88%).

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	279,09	$[M+H]^+$ = 279/281, 100% @ t.r. = 3,94 min

Ejemplo 8

Esquema de Reacción 8



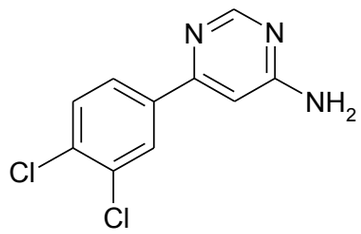
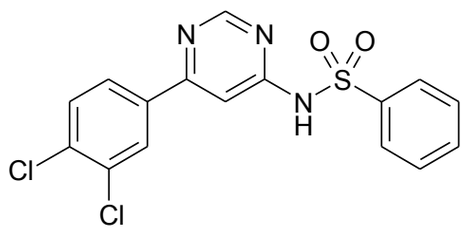
Con respecto al Esquema de Reacción 8, Etapa 1, se suspendió 4-(cloro-6-sustituido)-fenil-pirimidina (1 equiv.) en 1,4-dioxano (3 vol.) y a la suspensión se le añadió hidróxido de amonio (6 vol.). La mezcla de reacción se calentó a 95ºC en un tubo a presión durante 16 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua para producir el compuesto diana.

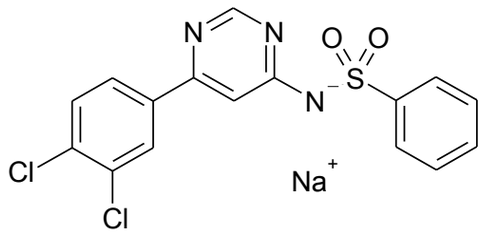
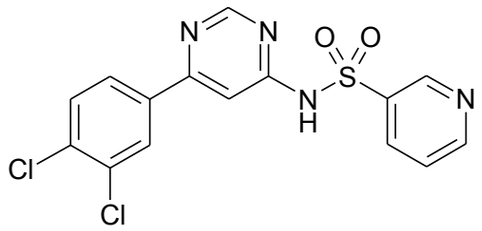
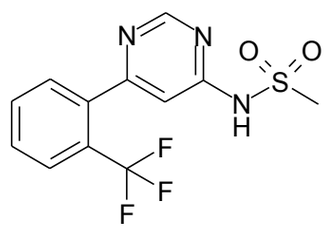
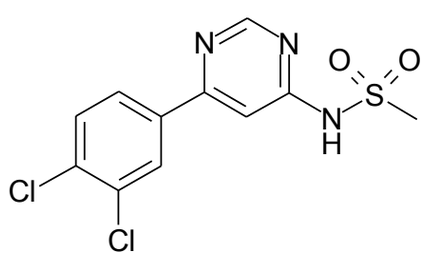
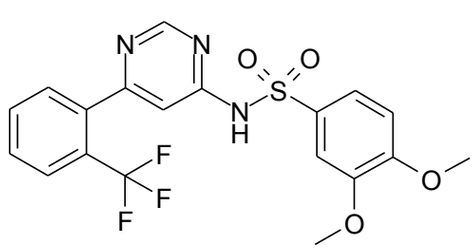
Con respecto al Esquema de Reacción 8, Etapa 2, se suspendió 6-(fenil sustituido)-pirimidin-4-ilamina (1 equiv.) en 1,4-dioxano (20 vol.). Se añadió hidruro sódico (6 equiv.) y la suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 3-piridinsulfonilo o cloruro de bencenosulfonilo (1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 80ºC durante 24 horas. En el caso del derivado de cloruro de piridinasulfonilo, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [0:1 a 1:4] de MeOH:EtOAc) proporcionó el compuesto diana. En el caso del derivado de cloruro de bencenosulfonilo, se añadió acetonitrilo/agua y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró en EtOAc para formar la sal sódica en forma de un polvo. Después, la sal sódica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico seguido de agua y se secó para formar el compuesto deseado.

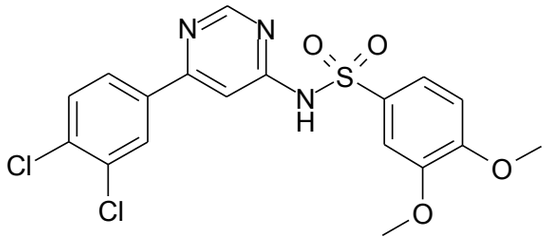
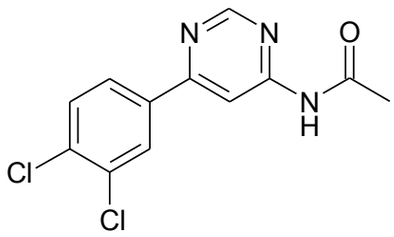
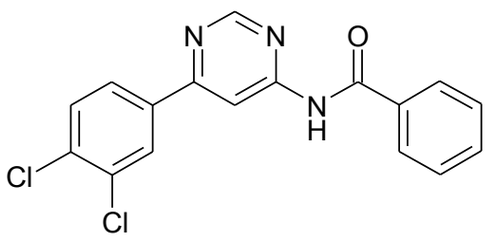
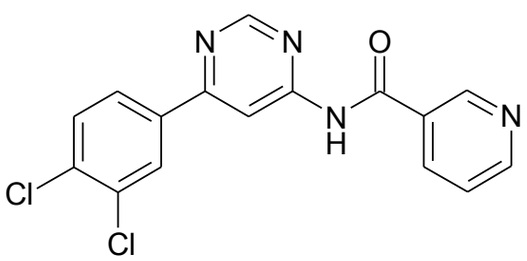
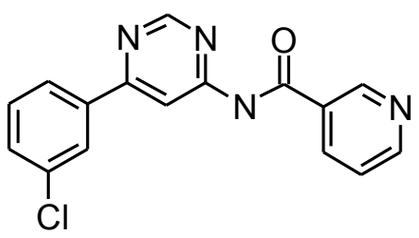
Con respecto al Esquema de Reacción 8, Etapa 3, se suspendió 6-sustituido-fenil-pirimidin-4-ilamina (1 equiv.) en 1,4-dioxano o DMF (20 vol.). Se añadió hidruro sódico (3 equiv.) y la suspensión se agitó durante 10 a 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió el cloruro

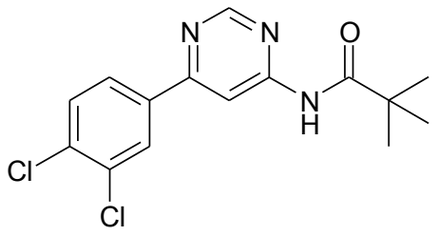
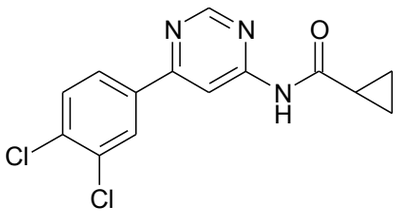
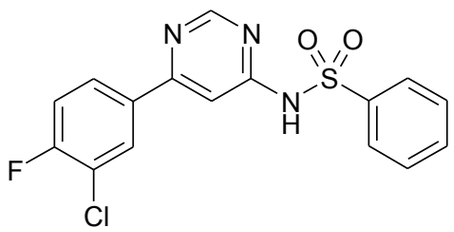
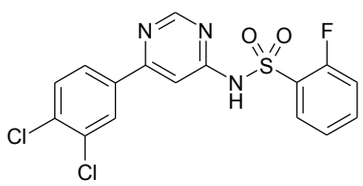
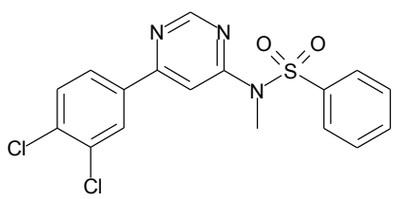
de ácido apropiado (1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se controló por LCMS. Si la reacción no se completó, a la mezcla de reacción se le añadió hidruro sódico (1 equiv.), y después se calentó a 50ºC durante 16 horas. Después de que se completara, la reacción se interrumpió con agua. Si se produjo la precipitación, el precipitado se filtró y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida usando un eluyente apropiado, y si no, el material deseado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El compuesto deseado se purificó adicionalmente por trituración o HPLC prep. cuando se requirió.

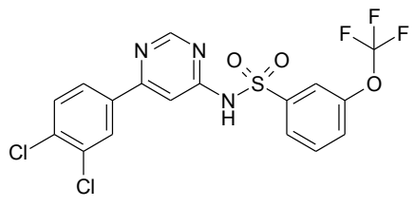
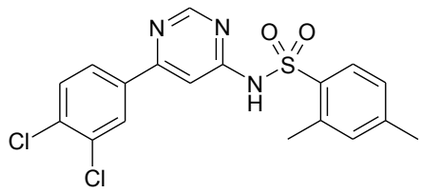
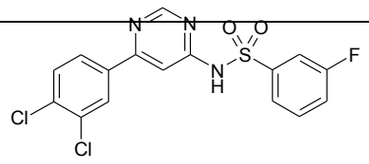
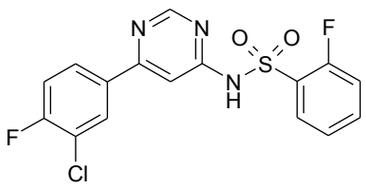
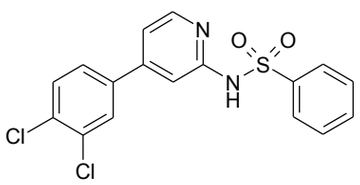
Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se ha descrito anteriormente.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	240,09	$[M+H]^+$ = 240, 99% @ t.r. = 3,18 min
	380,25	$[M+H]^+$ = 380/382, 100% @ t.r. = 4,62 min

	402,24	$[M+H]^+$ = 381, 99% @ t.r. = 4,46 min
	381,24	$[M+H]^+$ = 381/383, 97% @ t.r. = 4,11 min
	317,29	$[M+H]^+$ = 318, 94% @ t.r. = 3,39 min
	318,18	$[M+H]^+$ = 318/320, 98% @ t.r. = 3,92 min
	439,42	$[M+H]^+$ = 440, 100% @ t.r. = 3,88 min

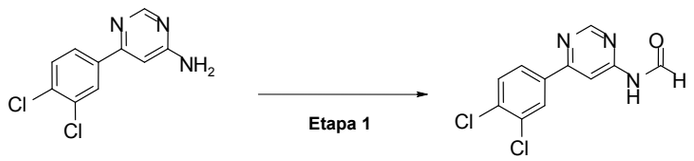
	440,31	$[M+H]^+$ = 440, 100% @ t.r. = 4,41 min
	282,13	$[M+H]^+$ = 282/284, 99% @ t.r. = 4,33 min
	344,20	$[M+H]^+$ = 343/345, 95% @ t.r. = 5,62 min
	345,19	$[M+H]^+$ = 344/346, 96% @ t.r. = 4,41 min
	310,74	$[M+H]^+$ = 318, 94% @ t.r. = 3,39 min

	324,21	[M+H]+= 324, 100% @ t.r. = 5,18 min
	308,17	[M+H]+=308, 98,8% @ t.r. = 4,73 min
	363,8	[M+H]+= 364, 99,2% @ t.r. = 4,35 min
	398,25	[M+H]+=398/399, 100% @ t.r. = 4,69 min
	394,28	[M+H]+=394/395, 99% @ t.r. = 5,35 min

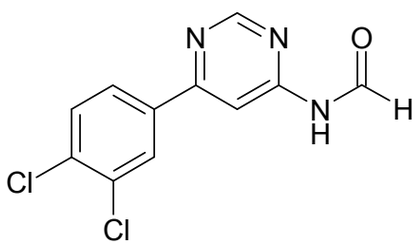
	464,25	[M+H]+=464/465, 100% @ t.r. = 5,12 min
	408,31	[M+H]+=408/409, 100% @ t.r. = 4,90 min
	398,25	[M+H]+= 398/399, 98% @ t.r. = 4,76 min
	381,784	[M+H]+= 382/384, 99% @ t.r. = 4,31 min
	379,27	[M+H]+= 379/380/381, 95% @ t.r. = 4,52 min

Ejemplo 9

Esquema de Reacción 9

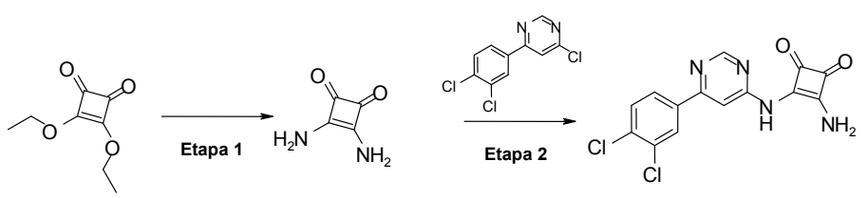


Con respecto al Esquema de Reacción 9, Etapa 1, a una solución agitada de 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-ilamina (1,1 equiv.) en THF (40 vol.) a 0ºC se le añadió hidruro sódico (1,1 equiv.), seguido de formiato de etilo (1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de una solución saturada de formiato amónico y el disolvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadió EtOAc y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para formar el compuesto deseado.

Estructura	Peso Molecular	Resultado del Espec. de Masas
	268,10	$[M+H]^+$ = 267, 100% @ t.r. = 4,06 min

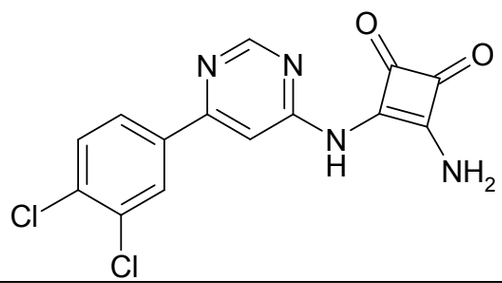
Ejemplo 10

Esquema de Reacción 10



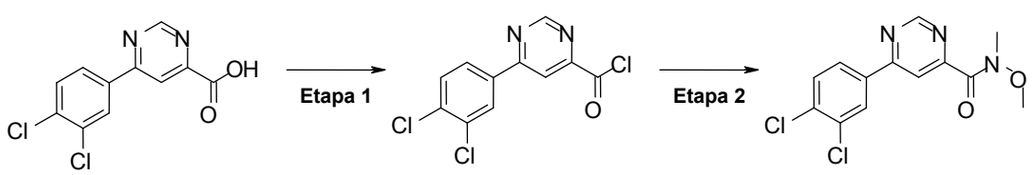
Con respecto al Esquema de Reacción 10, Etapa 1, a una solución de 3,4-dietoxi-ciclobut-3-en-1,2-diona (1 equiv.) en metanol (3 vol.) se le añadió una solución de amoniaco en metanol (7 N, 25 vol.) a 0ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y el precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetona y éter dietílico. El material en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Con respecto al Esquema de Reacción 10, Etapa 2, a una solución de 3,4-diamino-ciclobut-3-en-1,2-diona (1 equiv.) en DMF (20 vol.) se le añadió hidruro sódico (1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 4-cloro-6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidina (1,5 equiv.), y se calentó a 90ºC en un microondas durante 5 minutos. A la mezcla fría se le añadieron EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando un disolvente adecuado proporcionó el compuesto diana.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	335,15	$[M+H]^+$ = 335/337, 100% @ t.r. = 3,93 min

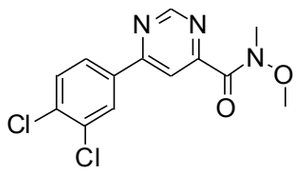
Ejemplo 11

Esquema de Reacción 11



Con respecto al Esquema de Reacción 11, Etapa 1, a una solución agitada de ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) en DCM (20 vol.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron cloruro de oxalilo (3 equiv.) y DMF (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo después del cual los disolventes se retiraron al vacío. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Con respecto al Esquema de Reacción 11, Etapa 2, el residuo resultante se disolvió en THF (10 vol.). A la mezcla de reacción se le añadieron trietilamina (1,5 equiv.) e hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (1,1 equiv.), y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas seguido de 2 horas a 45ºC. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y una solución saturada de NaCl, se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [0:1] a [1:4] de EtOAc:heptano) formó el compuesto diana deseado.

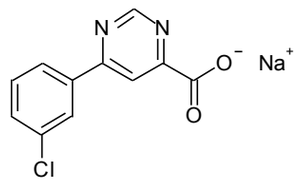
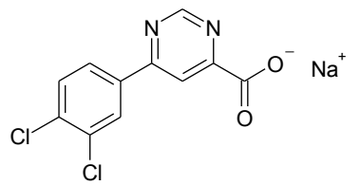
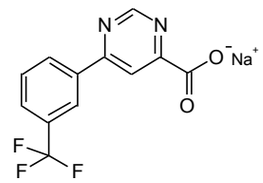
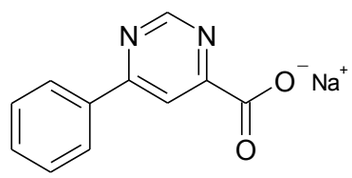
Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	312,16	$[M+H]^+$ = 312/314, 100% @ t.r. = 4,24 min

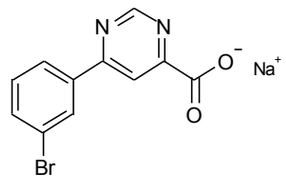
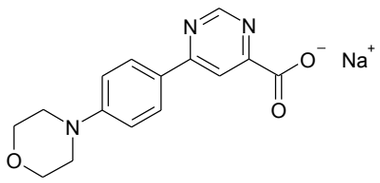
Ejemplo 12

Esquema de Reacción 12



Con respecto al Esquema de Reacción 12, Etapa 1, a una solución agitada de ácido 6-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) o éster metílico del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico en THF (20 vol.) se le añadió gota a gota una solución 1 M de NaOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua/THF o con agua y después con heptano para formar las sales descritas.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	256,63	$[M+H]^+$ = 235, 89% @ t.r. = 3,93 min
	291,07	$[M+H]^+$ = 269/271, 100% @ t.r. = 4,17 min
	290,18	$[M+H]^+$ = 268, 100% @ t.r. = 4,10 min
	222,18	$[M+H]^+$ =201, 100% @ t.r. = 3,27 min

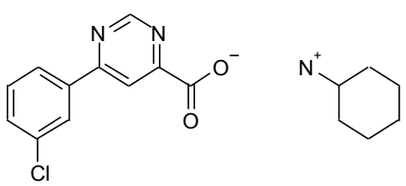
	301,08	$[M+H]^+$ = 278/280, 100% @ t.r. = 3,59-3,70 min
	307,29	$[M+H]^+$ = 286, 91% @ t.r. = 3,43 min

Ejemplo 13

Esquema de Reacción 13

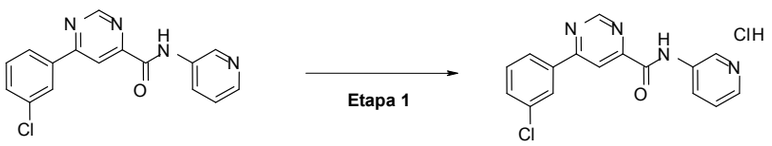


Con respecto al Esquema de Reacción 13, Etapa 1, a una solución agitada de ácido 6-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) disuelto en la cantidad mínima de THF se le añadió ciclohexilamina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y el precipitado resultante se filtró y se lavó con THF para formar la sal descrita.

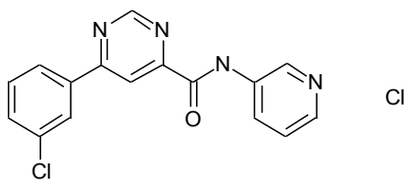
Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	333,82	$[M+H]^+$ = 235, 92% @ t.r. = 3,84 min

Ejemplo 14

Esquema de Reacción 14

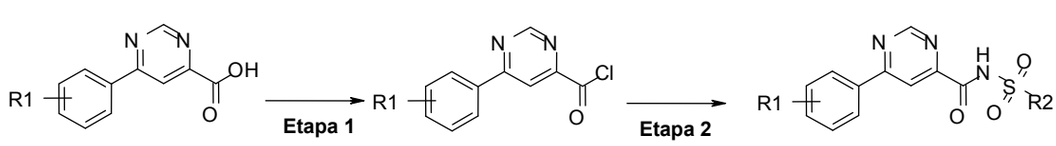


Con respecto al Esquema de Reacción 14, a una suspensión agitada de piridin-3-ilamida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) en metanol se le añadió HCl 6 N a temperatura ambiente. Después de que se observara que la disolución se había completado, los disolventes se retiraron al vacío y la sal resultante se purificó por trituración sucesiva con acetona y *terc*-butilmetiléter. La recristalización en etanol proporcionó el compuesto deseado.

Estructura	Peso Molecular	Resultado del Espec. de Masas
	347,21	$[M+H]^+$ = 311, 100% @ tr 3,73 min

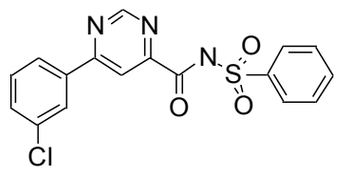
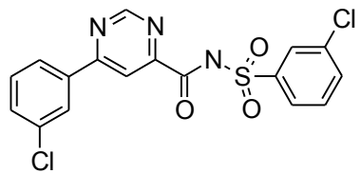
Ejemplo 15

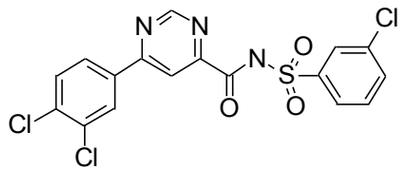
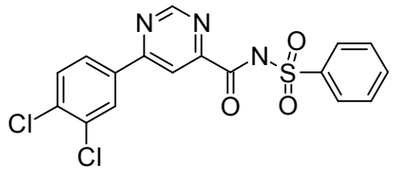
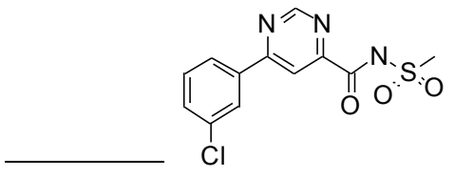
Esquema de Reacción 15



Con respecto al Esquema de Reacción 15, Etapa 1, a una solución agitada de ácido 6-(fenil sustituido)-pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) en DCM (20 vol.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron cloruro de oxalilo (3 equiv.) y 1 gota de DMF (cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo después del cual los disolventes se retiraron al vacío. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

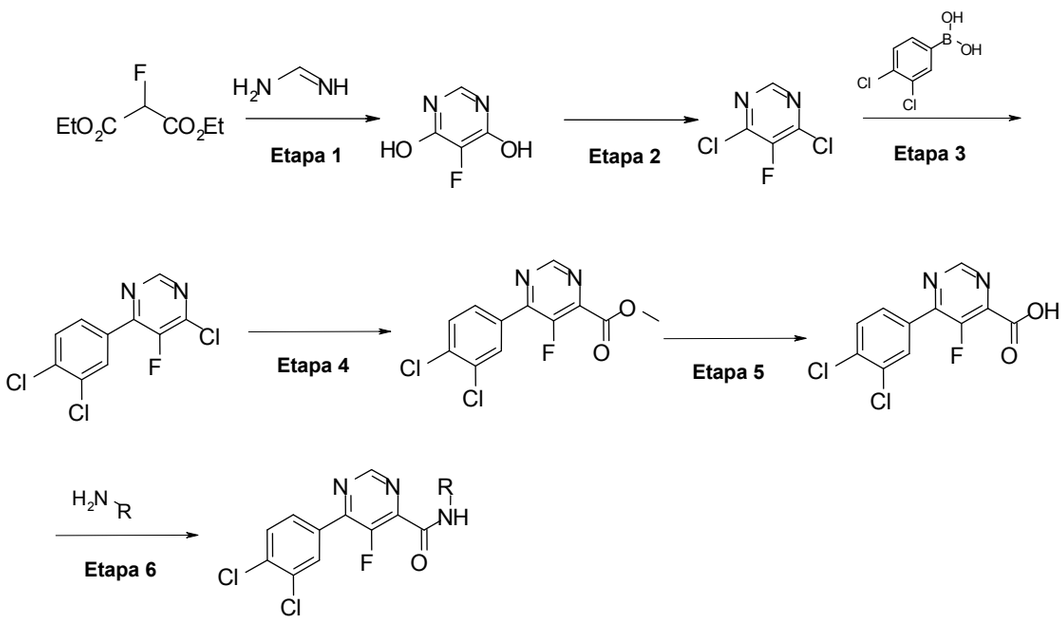
Con respecto al Esquema de Reacción 15, Etapa 2, el residuo resultante se disolvió en THF (10 vol.). A la mezcla de reacción se le añadieron trietilamina (1 equiv.) y la sulfonamida apropiada (1,5 equiv.), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 a 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por trituración con agua y éter dietílico. El sólido se filtró y se lavó con agua y DCM. Cuando no se produjo precipitación, el disolvente se retiró al vacío y se añadió DCM. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico seguido de una solución 2 M de ácido cítrico, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para formar el compuesto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: de [1:10] a [1:0] de EtOAc:heptano) para formar el compuesto diana deseado.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	373,82	$[M+H]^+$ = 374, 100% @ t.r. = 4,66 min
	408,27	$[M+H]^+$ = 408, 100% @ t.r. = 5,09 min

	442,71	$[M+H]^+$ = 442/444, 95% @ t.r. = 5,47 min
	408,27	$[M+H]^+$ = 408, 94% @ t.r. = 5,06 min
	311,75	$[M+H]^+$ = 312/314, 100% @ t.r. = 4,08 min

Ejemplo 16

Esquema de Reacción 16



Con respecto al Esquema de Reacción 16, Etapa 1, a una solución agitada de acetato

de formamidina (1 equiv.) en etanol (50 vol.) se le añadió una solución de etóxido sódico en etanol (al 2% p/p) (3 equiv.) a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. A la mezcla resultante se le añadió una solución de fluoromalonato de dietilo (1 equiv.) en etanol (5 vol.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se añadió HCl concentrado (3 vol.) para ajustar el pH de la mezcla de reacción a pH 6. El precipitado resultante se filtró, se lavó con *iso*propanol, éter dietílico y hexano para formar el intermedio deseado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional

Con respecto al Esquema de Reacción 16, Etapa 2, a una solución agitada de *N,N*-dimetilanilina (1 equiv.) en oxicloruro de fósforo (4 vol.) se le añadió 5-fluoro-pirimidin-4,6-diol (1 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se vertió en ice. Después, el intermedio deseado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para formar el intermedio deseado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

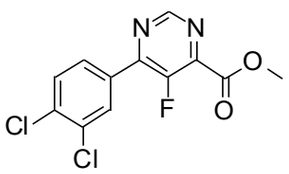
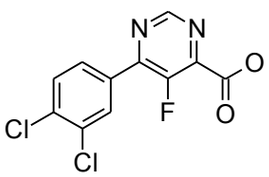
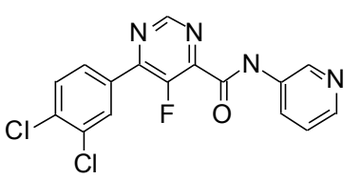
Con respecto al Esquema de Reacción 16, Etapa 3, se suspendieron 4,6-dicloro-5-fluoro-pirimidina (1 equiv.), ácido 3,4-diclorofenil borónico (0,7 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 equiv.) en 1,4-dioxano (20 vol.). Se añadió una solución 2 M de K_2CO_3 (6,75 vol.) y la mezcla de reacción se calentó a 90ºC con agitación durante 2 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y agua. La mezcla se repartió y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [1:15] de EtOAc:heptano) para proporcionar el compuesto diana requerido.

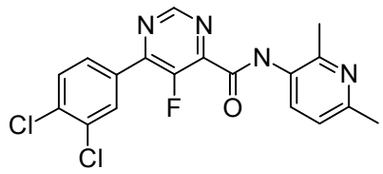
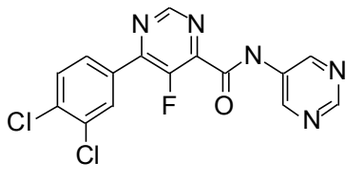
Con respecto al Esquema de Reacción 16, Etapa 4, se suspendieron 4-cloro-6-(3,4-dicloro-fenil)-5-fluoro-pirimidina (1 equiv.), $PdCl_2(dppf)\cdot DCM$ (0,05 equiv.) y trietilamina (2 equiv.) en MeOH desgasificado (50 vol.) en una bomba equipada con una barra de agitación magnética. La atmósfera del recipiente de reacción se reemplazó por N_2 por evacuación sucesiva y carga con gas N_2 (este proceso se repitió tres veces). Después, la bomba se lavó abundantemente con CO por carga sucesiva con CO y evacuación. El recipiente se presurizó a 5 bar de CO y se calentó a 50ºC con agitación durante 5 horas. El recipiente de reacción se

dejó enfriar a temperatura ambiente antes de ventilar el CO y lavar abundantemente con N_2. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [1:15] de EtOAc:heptano) produjo el compuesto diana.

Con respecto al Esquema de Reacción 16, Etapa 5, se suspendió éster metílico del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-fluoro-pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) en THF (30 vol.) y una solución 2 M de NaOH (5 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y el precipitado se retiró por filtración. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para formar el compuesto diana deseado.

Con respecto al Esquema de Reacción 16, Etapa 6, los análogos de amida requeridos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método B y se purificaron por trituración en acetonitrilo/agua (1/1).

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	301,11	$[M+H]^+$ = 303, 98% @ t.r. = 4,63 min
	287,08	$[M+H]^+$ = 287, 100% @ t.r. = 3,85 min
	363,18	$[M+H]^+$ = 364, 99% @ t.r. = 4,07 min

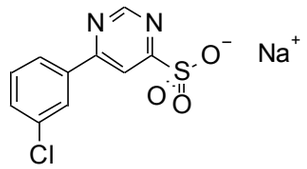
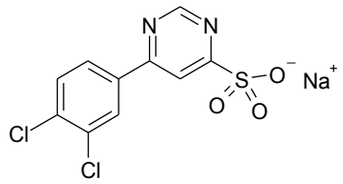
	391,23	$[M+H]^+$ = 391, 98% @ t.r. = 3,51 min
	364,17	$[M+H]^+$ = 363, 100% @ t.r. = 4,34 min

Ejemplo 17

Esquema de Reacción 17

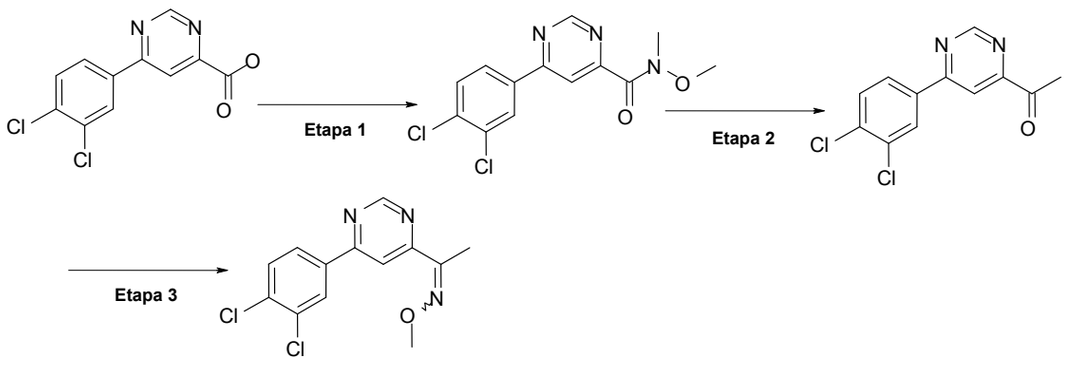


Con respecto al Esquema de Reacción 17, Etapa 1, a una solución agitada de 4-cloro-6-(fenil sustituido)-pirimidina (1 equiv.) en acetonitrilo (9 vol.) se le añadió una solución 1 M de sulfito sódico (2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 90ºC con agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado se filtró. En el caso de 4-cloro-6-(3-clorofenil)-pirimidina, el precipitado se lavó con acetonitrilo/agua y se secó en un horno de vacío para formar el compuesto deseado. En el caso de 4-cloro-6-(3,4-diclorofenil)-pirimidina, el precipitado se trituró en acetonitrilo caliente/agua y se realizó filtración en caliente. El filtrado se recogió, se dejó enfriar a temperatura ambiente y los disolventes se retiraron al vacío para formar el compuesto deseado.

Estructura	Peso Molecular	Resultado del Espec. de Masas
	292,68	$[M+H]^+$ = 271, 97% @ t.r. = 3,13 min
	327,12	$[M+H]^+$ = 305, 99% @ t.r. = 3,88 min

Ejemplo 18

Esquema de Reacción 18

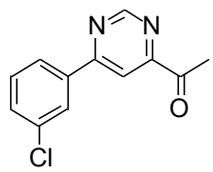


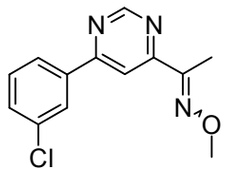
Con respecto al Esquema de Reacción 18, Etapa 1, a una solución agitada de ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) en DCM (20 vol.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron cloruro de oxalilo (3 equiv.) y 1 gota de DMF (cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo después del cual los disolventes se retiraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en THF (10 vol.). A la mezcla

de reacción se le añadieron sucesivamente trietilamina (1,5 equiv.) y sal hidrocloruro de O,N-dimetil-hidroxilamina (1,1 equiv.), y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se disolvió en DCM y se lavó con agua (2 x). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para formar el intermedio deseado.

Con respecto al Esquema de Reacción 18, Etapa 2, a una solución agitada de metoxi-metil-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) a 0ºC en THF anhidro (10 vol.) se le añadió una solución 1,4 M de bromuro de metilmagnesio en THF/tolueno (1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba y se controlaba por LCMS hasta que se completó. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución de cloruro de amonio, y se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para formar el compuesto diana en forma de un sólido, que se purificó adicionalmente por trituración con acetonitrilo/agua (1/1).

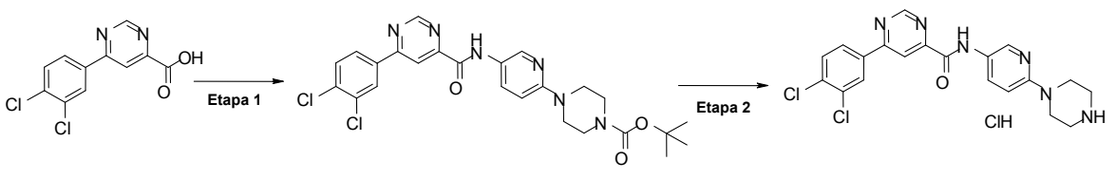
Con respecto al Esquema de Reacción 18, Etapa 3, a una solución agitada de 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-etanona (1 equiv.) en etanol (25 vol.) se le añadieron hidrocloruro de metoxilamina (5 equiv.) y piridina (3,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 95ºC y se controló por LCMS. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [1:9 a 1:4] de EtOAc:heptano) proporcionó el compuesto diana requerido.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	232,67	$[M+H]^+$ = 233, 98% @ t.r. = 4,53 min

	261,71	$[M+H]^+$ = 262, 100% @ t.r. = 5,20 min

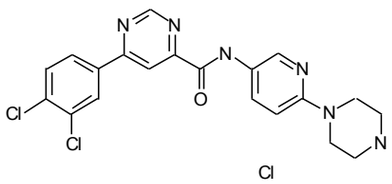
Ejemplo 19

Esquema de Reacción 19



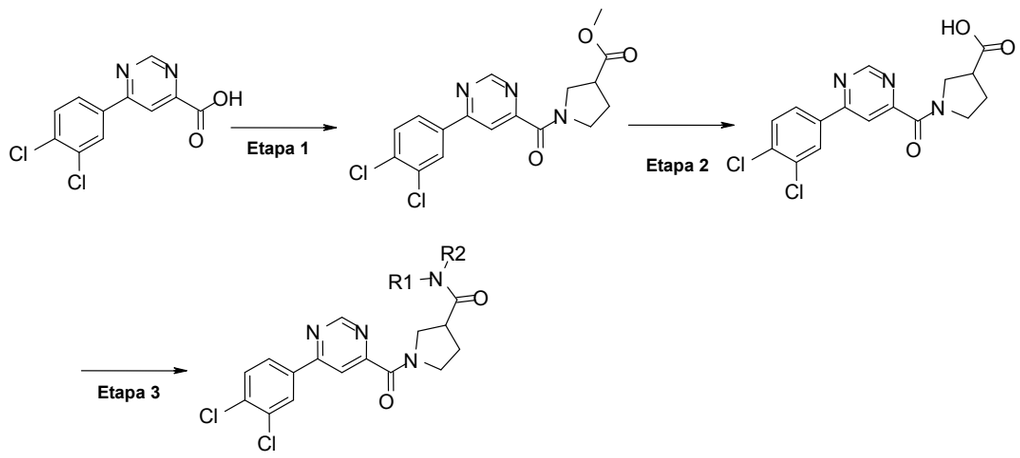
Con respecto al Esquema de Reacción 19, Etapa 1, se preparó éster terc-butílico del ácido 4-(5-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico de acuerdo con el método B partiendo con éster terc-butílico del ácido 4-(5-amino-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico.

Con respecto al Esquema de Reacción 19, Etapa 2, a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4-(5-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (1 equiv.) en 1,4-dioxano (43 vol.) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (16 vol.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 30 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el sólido restante se trituró con EtOAc, metanol, DCM y heptano. Se secó en un horno de vacío para formar la molécula deseada.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	465,77	$[M+H]^+$ = 429/431, 100% @ t.r. = 3,33 min

Ejemplo 20

Esquema de Reacción 20

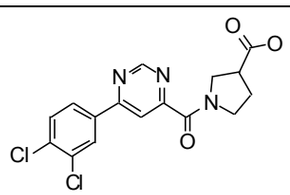
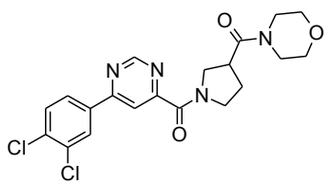
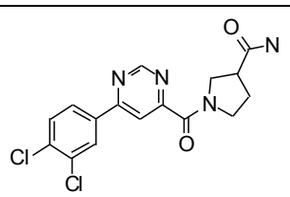
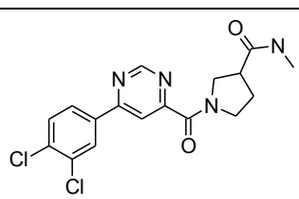
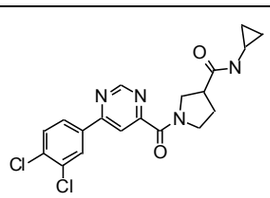


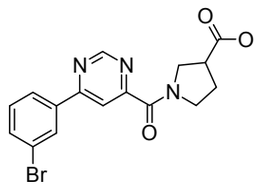
Con respecto al Esquema de Reacción 20, Etapa 1, se preparó éster metílico del ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico de acuerdo con el método B (método de cloruro de ácido) usando hidrocloruro de éster metílico del ácido pirrolidin-3-carboxílico.

Con respecto al Esquema de Reacción 20, Etapa 2, a una solución de éster metílico del ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico (1 equiv.) en THF:agua (1:1, 46 vol.) se le añadió NaOH 1 M (2 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta que se observó que la reacción se había completado por TLC. La mezcla de reacción se lavó con EtOAc (2 x 15 vol.) y después se acidificó con HCl 1 M (5,3 vol.), se extrajo con EtOAc (3 x 15 vol.) y se secó sobre Na_2SO_4. Después, el disolvente se evaporó para dar el ácido carboxílico deseado.

Con respecto al Esquema de Reacción 20, Etapa 3, a una solución de ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico (1 equiv.) en DMF (20 vol.) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,1 equiv.) seguido de la amina (1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. La reacción se controló por LCMS. Si la reacción no se había completado, se añadió la amina apropiada (0,7 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y después con una solución saturada acuosa de NaCl, se secó sobre

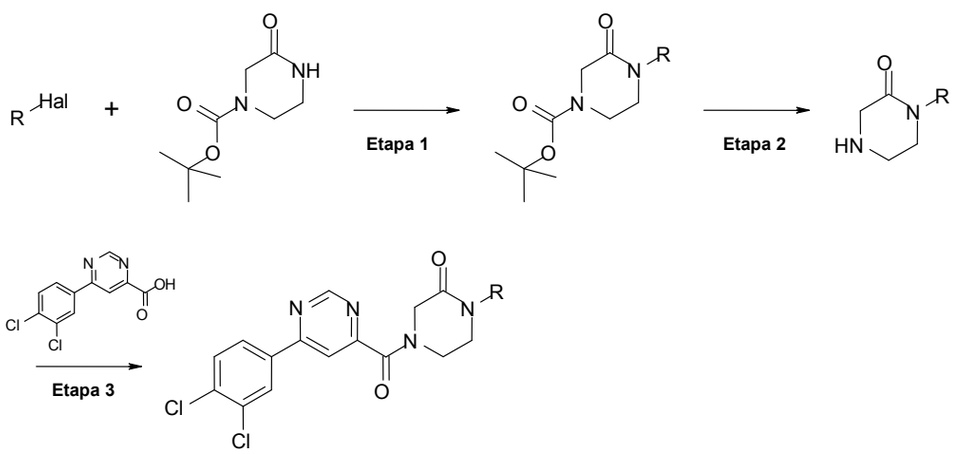
Na_2SO_4, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Después, el sólido se trituró con un disolvente apropiado y se secó en un Genevac para formar los compuestos deseados.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	366,21	$[M+H]^+$ = 366/368, 100% @ t.r. = 3,91 min
	435,31	$[M+H]^+$ = 435/437, 100% @ t.r. = 3,97 min
	365,22	$[M+H]^+$ = 365/367, 100% @ t.r. = 3,63 min
	379,25	$[M+H]^+$ = 379/381, 100% @ t.r. = 3,77 min
	405,29	$[M+H]^+$ = 405/407, 100% @ t.r. = 3,95 min

	376,21	$[M+H]^+$ = 360/362, 100% @ t.r. = 3,70 min

Ejemplo 21

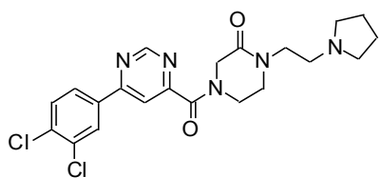
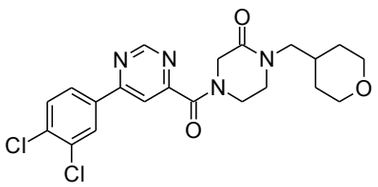
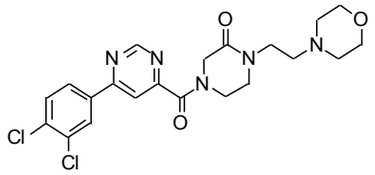
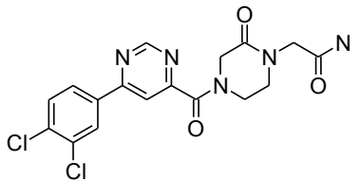
Esquema de Reacción 21



Con respecto al Esquema de Reacción 21, Etapa 1, a una solución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-piperazin-1-carboxílico (síntesis descrita en la patente WO2004/35576, 1 equiv.) en THF seco (50 vol.) se le añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral) (2 equiv.) seguido del haluro de alquilo (1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 3 horas y 30 minutos. Se añadió agua y el compuesto se extrajo con EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se evaporó para dar el material en bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

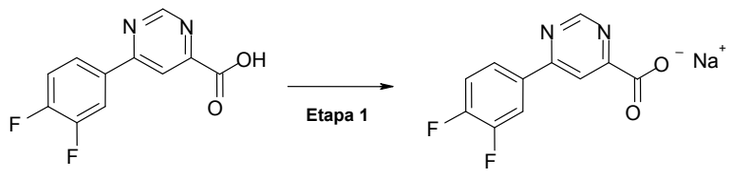
Con respecto al Esquema de Reacción 21, Etapa 2, a una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4-sustituido-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (1 equiv.) en 1,4-dioxano (6,25 vol.) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10,4 vol.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Con respecto al Esquema de Reacción 21, Etapa 3, se preparó 4-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-1-sustituido-piperazin-2-ona de acuerdo con el método B (método de cloruro de ácido) partiendo con el intermedio previo descrito en la Etapa 2.

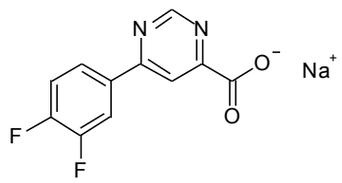
Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	448,36	$[M+H]^+$ = 448/450, 100% @ t.r. = 3,01 min
	449,34	$[M+H]^+$ = 449/451, 100% @ t.r. = 4,10 min
	464,36	$[M+H]^+$ = 464/466, 99% @ t.r. = 2,97 min
	408,25	$[M+H]^+$ = 408/410, 100% @ t.r. = 3,54 min

Ejemplo 22

Esquema de Reacción 22

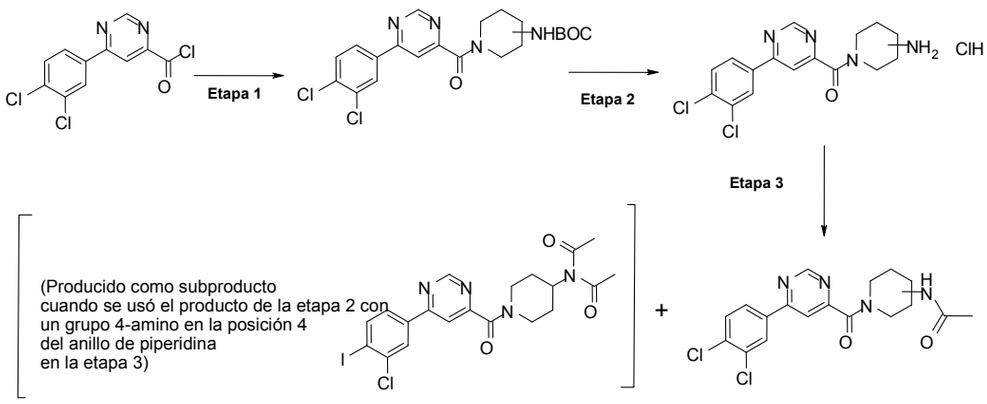


Con respecto al Esquema de Reacción 22, Etapa 1, a una solución de ácido 6-(3,4-difluorofenil)pirimidin-4-carboxílico (síntesis descrita en la Tabla 1, 1 equiv.) en THF (50 vol.) se le añadió NaOH 2 M (0,95 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con THF (50 vol.) y se secó en un horno de vacío a 40ºC para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	258,16	$[M+H]^+$ = 236, 100% @ t.r. = 3,60 min

Ejemplo 23

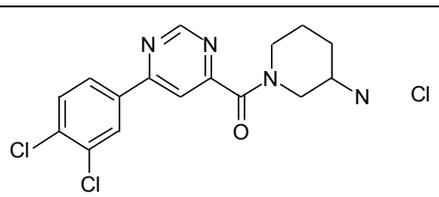
Esquema de Reacción 23

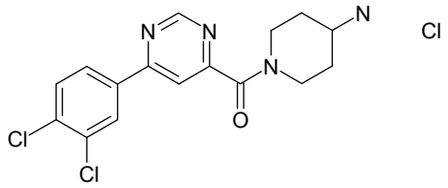
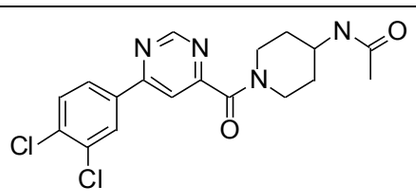
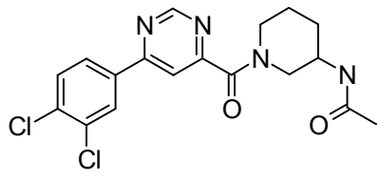


Con respecto al Esquema de Reacción 23, Etapa 1, se preparó éster terc-butílico del ácido {1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-substituted}-carbámico de acuerdo con el método B (método de cloruro de ácido) partiendo con éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico o éster terc-butílico del ácido piperidin-3-il-carbámico, respectivamente.

Con respecto al Esquema de Reacción 23, Etapa 2, se añadió cloruro de hidrógeno 4,0 M en 1,4-dioxano (40 vol.) a una solución de éster terc-butílico del ácido {1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-substituted}-carbámico (1 equiv.) en 1,4-dioxano (40 vol.). Después de 1 hora y 30 minutos, el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío. Éste se trató con agua (15 vol.) y diclorometano (15 vol.) y se agitó. La capa acuosa se evaporó en un Genevac para dar el producto deseado.

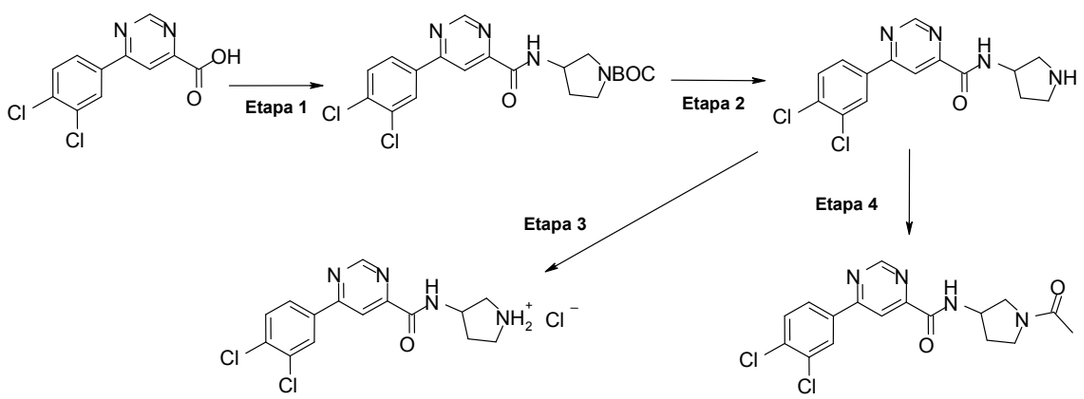
Con respecto al Esquema de Reacción 23, Etapa 3, se añadió cloruro de acetilo (1,1 equiv.) a una solución agitada del producto de la etapa 2 (1,0 equiv.) en THF seco (20 vol.) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de la adición de diisopropiletilamina (2,5 equiv.), y la agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla se evaporó al vacío, se trató con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 vol.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 vol.). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por FCC para producir los compuestos diana.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	387,7	$[M+H]^+$ = 351/353, 99% @ t.r. = 2,94 min

	387,7	$[M+H]^+$ = 351/353, 100% @ t.r. = 2,95 min
	393,28	$[M+H]^+$ = 393/395, 100% @ t.r. = 3,86 min
	393,28	$[M+H]^+$ = 393/395, 100% @ t.r. = 3,94 min

Ejemplo 24

Esquema de Reacción 24

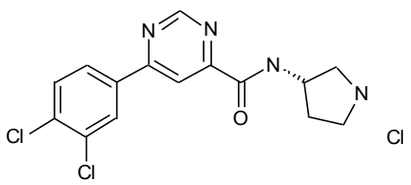


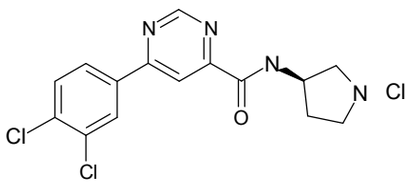
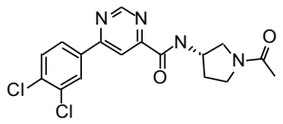
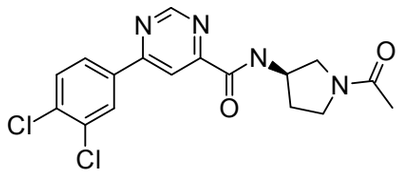
Con respecto al Esquema de Reacción 24, Etapa 1, se preparó éster terc-butílico del ácido (R o S)-3-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-carboxílico de acuerdo con el método B (método de cloruro de ácido) usando hidrocloruro de éster terc-butílico del ácido (R o S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico.

Con respecto al Esquema de Reacción 24, Etapa 2, se añadió lentamente cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (16 vol.) a una solución de éster terc-butílico del ácido (R o S)-3-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-pirrolidin-1-carboxílico (1 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más cantidad de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5 vol.), y después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. Se añadió agua y la mezcla se filtró. El filtrado se trató con acetato de etilo y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se basificó con NaOH acuoso 2 M hasta que se formó una emulsión. Ésta se extrajo con alcohol isopropílico/cloroformo (1:1), y los extractos orgánicos secados ($MgSO_4$) se evaporaron al vacío para dar el producto deseado.

Con respecto al Esquema de Reacción 24, Etapa 3, una solución del producto de la etapa 2 (1 equiv.) en DCM (6 vol.) se trató con HCl 2 M (16 vol.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, el precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua, se secó al aire durante 9 h y se secó al vacío a 40ºC para dar el producto deseado.

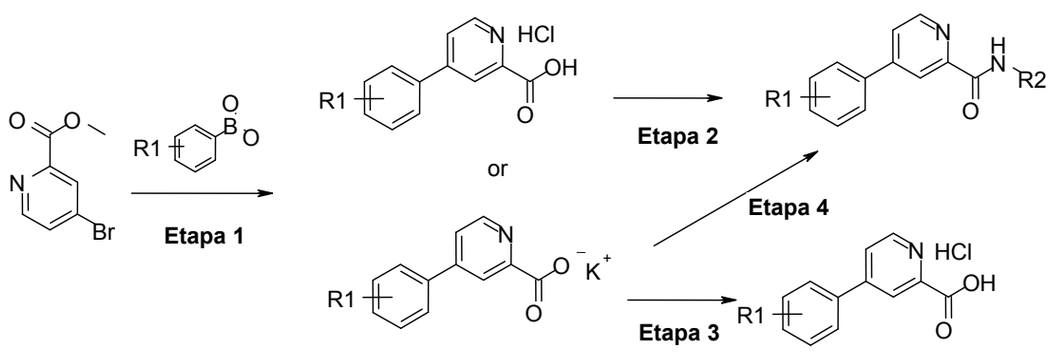
Con respecto al Esquema de Reacción 24, Etapa 4, se añadió diisopropiletilamina (1,5 equiv.) a (R)-pirrolidin-3-ilamida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (1 equiv.) en DCM (15 vol.), seguido de la adición lenta de cloruro de acetilo (1,2 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno con refrigeración con hielo. Después de 1 hora, se añadió DCM y la capa orgánica se lavó consecutivamente con agua, bicarbonato sódico acuoso y salmuera. La capa orgánica secas ($MgSO_4$) se evaporó al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida produjo el compuesto diana.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	373,67	$[M+H]^+$ = 337/339, 100% @ t.r. = 3,02 min

	373,67	$[M+H]^+$ = 337/339, 100% @ t.r. = 3,04 min
	379,25	$[M+H]^+$ = 379/381, 100% @ t.r. = 3,85 min
	379,25	$[M+H]^+$ = 379/381, 99% @ t.r. = 4,16 min

Ejemplo 25

Esquema de Reacción 25



Con respecto al Esquema de Reacción 25, Etapa 1, a una suspensión agitada de éster metílico del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (1 equiv.) en 1,4-dioxano (20 vol.) se le añadieron el ácido fenil borónico sustituido apropiado (1,1 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 equiv.). Se añadió una solución 2 M de K_2CO_3 (7,5 vol.) y la mezcla de reacción se calentó a 90ºC con

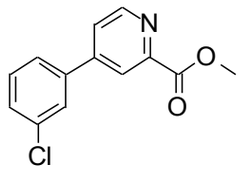
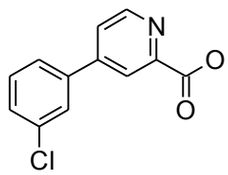
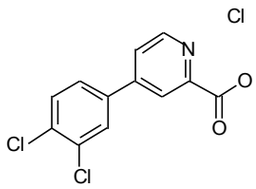
agitación durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló por filtración para formar el intermedio de ácido en forma de la sal potásica, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. En el caso del análogo de 3-clorofenilo, no se formó ningún precipitado después de la refrigeración, así que el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc y agua. Las dos fases se separaron. El EtOAc se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [5:95] de metanol:DCM) para formar el éster metílico del ácido 4-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico deseado. La fase acuosa se acidificó y el precipitado resultante se aisló por filtración y se usó tal cual en la etapa 2. La purificación adicional se realizó por HPLC prep. para formar el ácido 4-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico requerido.

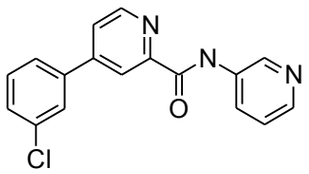
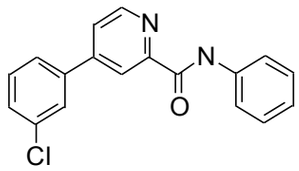
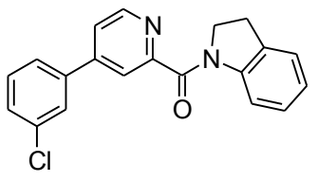
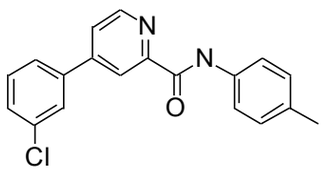
Con respecto al Esquema de Reacción 25, Etapa 2, los análogos de amida requeridos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método A a partir de ácido 4-(3-cloro-fenil)-piridin-2-carboxílico, sal hidrocloruro, y se purificaron por trituración en acetonitrilo/agua (1/1) o en agua seguido de heptano.

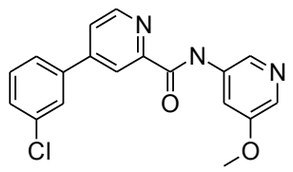
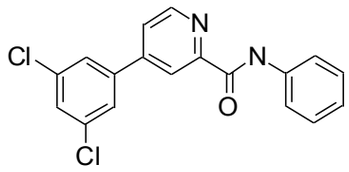
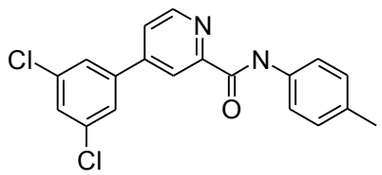
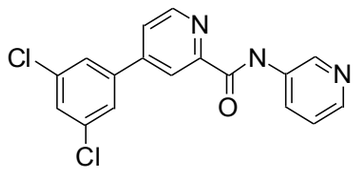
Con respecto al Esquema de Reacción 25, Etapa 3, la sal potásica aislada en la etapa 1 se suspendió en HCl (2 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se filtró y se lavó con agua para formar el compuesto diana deseado.

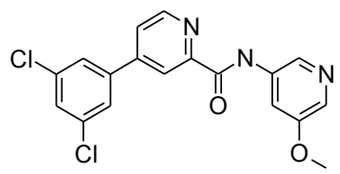
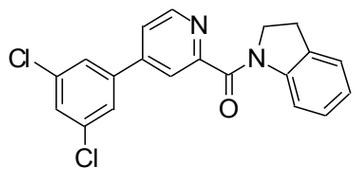
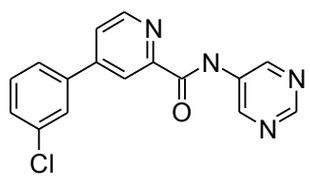
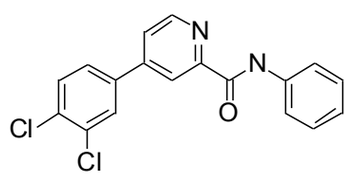
Con respecto al Esquema de Reacción 25, Etapa 4, los análogos de amida requeridos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el método A a partir de sal potásica del ácido 4-(fenil sustituido)-piridin-2-carboxílico y se purificaron por trituración en acetonitrilo/agua (1/1) o en agua seguido de heptano.

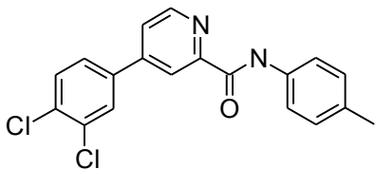
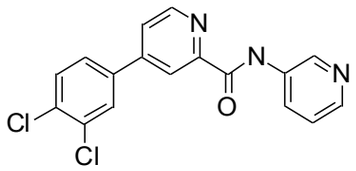
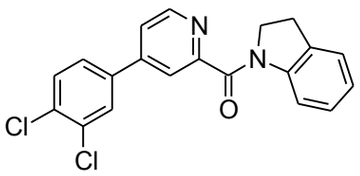
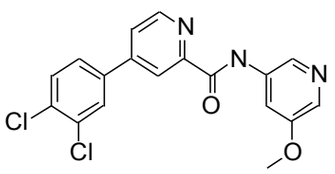
Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se ha descrito anteriormente.

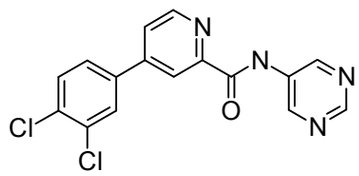
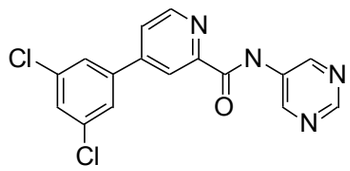
Estructura	Peso Molecular	Resultado del Espec. de Masas
	247,68	$[M+H]^+$ = 248, 98% @ t.r. = 4,50 min
	233,66	$[M+H]^+$ = 234, 95% @ t.r. = 4,26 min
	304,56	$[M+H]^+$ = 268, 98% @ t.r. = 4,26 min

	309,76	$[M+H]^+$ = 310, 100% @ t.r. = 4,12 min
	308,77	$[M+H]^+$ = 309, 100% @ t.r. = 5,15 min
	334,81	$[M+H]^+$ = 335, 100% @ t.r. = 4,91 min
	322,80	$[M+H]^+$ = 323, 100% @ t.r. = 5,37 min

	339,78	$[M+H]^+$ = 340, 99% @ t.r. = 4,32 min
	343,22	$[M+H]^+$ = 343, 100% @ t.r. = 5,47 min
	357,24	$[M+H]^+$ = 357, 100% @ t.r. = 5,65 min
	344,20	$[M+H]^+$ = 346, 100% @ t.r. = 4,21 min

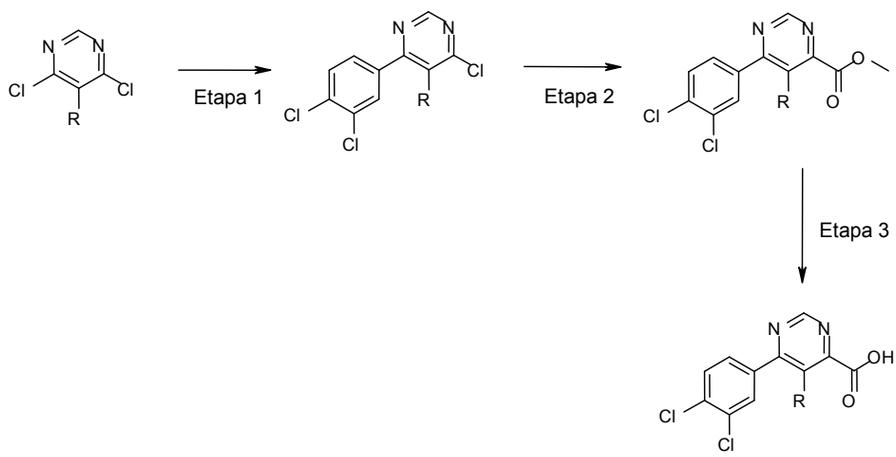
	374,23	$[M+H]^+$ = 376, 100% @ t.r. = 4,72 min
	369,25	$[M+H]^+$ = 369, 100% @ t.r. = 5,42 min
	310,75	[M+H]+ = 311, 100% @ t.r. = 4,23 min
	343,22	$[M+H]^+$ = 343, 100% @ t.r. = 5,40 min

	357,24	$[M+H]^+$ = 357, 100% @ t.r. = 5,59 min
	344,20	$[M+H]^+$ = 345, 98% @ t.r. = 4,13 min
	369,25	$[M+H]^+$ = 369, 100% @ t.r. = 5,14 min
	374,23	$[M+H]^+$ = 374/376, 100% @ t.r. = 4,66 min

	345,19	$[M+H]^+$ = 344, 100% @ t.r. = 4,56 min
	345,19	$[M+H]^+$ = 345, 100% @ t.r. = 4,67 min

Ejemplo 26

Esquema de Reacción 26



Con respecto al Esquema de Reacción 26, Etapa 1. Se añadió en una porción carbonato potásico (solución 2 M, 52,0 ml, 104,0 mmol) a una solución agitada de ácido 3,4-diclorofenil borónico (6,9 g, 37,0 mmol) y 4,6-dicloro-5-metil pirimidina (8,5 g, 52,0 mmol) en

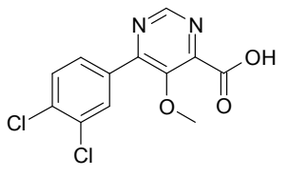
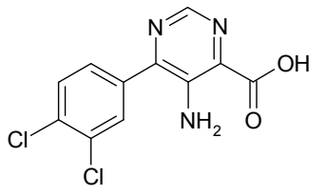
dioxano (150 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, tiempo después del cual se añadió en una porción tetraquis trifenilfosfina paladio (3,0 g, 3,0 mmol), y después la mezcla se calentó a 90ºC y se agitó a esta temperatura durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM (500 ml), y se lavó secuencialmente con agua (500 ml) y después con salmuera (500 ml) antes de secarse ($MgSO_4$), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución: EtOAc al 6%, Heptano al 94%) para dar el compuesto deseado (6,05 g, rendimiento de 42%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO) 8,91 - 9,00 (1 H, m) 7,88 - 7,96 (1 H, m) 7,76 - 7,88 (1 H, m) 7,58 - 7,69 (1 H, m) 2,36 (3 H, s). Tr = 2,30 min *m/z* (ES^+) ($M+H^+$) 275, 277.

Con respecto al Esquema de Reacción 26, Etapa 2. Se añadió en una porción trietilamina (6,1 ml, 44,0 mmol) a un calorímetro que contenía una solución agitada de 4-cloro-6-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-pirimidina (5,95 g, 22,0 mmol) en metanol (80 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos, tiempo después del cual se añadió en una porción $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0,9 g, 1,0 mmol) y el calorímetro se cerró herméticamente, se presurizó con monóxido de carbono (5 bar) y se calentó a 50ºC durante una noche. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con metanol y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM (300 ml) y se lavó secuencialmente con agua (250 ml) y salmuera (250 ml). La capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución: EtOAc al 40%, heptano al 60%) para dar el compuesto deseado (5,2 g, rendimiento de 80%) en forma de un sólido de color blanco. δ_H (500 MHz, DMSO) 9,19 (1 H, s) 7,92 - 7,97 (1 H, m) 7,79 - 7,85 (1 H, m) 7,63 - 7,70 (1 H, m) 3,95 (3 H, s) 2,30 - 2,42 (3 H, m). Tr = 2,10 min *m/z* (ES^+) ($M+H^+$) 297, 299.

Con respecto al Esquema de Reacción 26, Etapa 3. Se añadió en una porción NaOH (solución 2 M, 1,1 ml, 2,0 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-5-metil-pirimidin-4-carboxílico (0,32 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (1 ml) y DCM (20 ml) antes de secarse al vacío. Después, este sólido se suspendió en HCl (solución 2 M, 60 ml) y acetonitrilo (60 ml), se calentó a 80ºC hasta que se consiguió la disolución completa y después se enfrió a temperatura

ambiente. El acetonitrilo se retiró a presión reducida y el precipitado sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (10 ml) antes de secarse al vacío durante una noche para dar la sal clorhidrato del compuesto deseado (0,22 g, rendimiento de 75%) en forma de un sólido de color blanco.

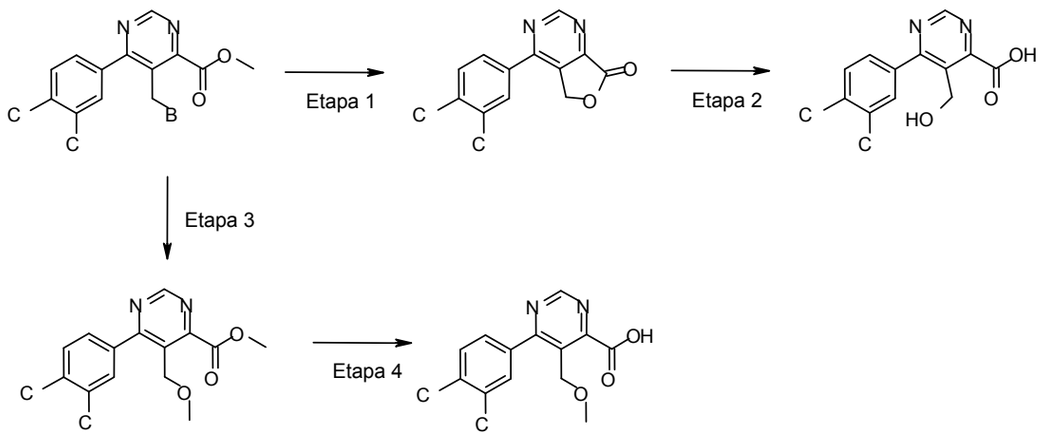
Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se ha descrito anteriormente.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	298,01	[M+H]+= 299/301, 100% @ t.r. = 3,65 min
	283,09	[M+H]+=284/286, 100% @ t.r. = 3,78 min

.

Ejemplo 27

Esquema de Reacción 27



Con respecto al Esquema de Reacción 27, Etapa 1. Se añadió en una porción bicarbonato sódico (0,46 g, 5,0 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 5-bromometil-6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (0,24 g, 0,64 mmol) en DMSO (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Después de este tiempo, la mezcla se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron y el residuo resultante se trituró con éter dietílico. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (0,08 g, rendimiento de 45%) en forma de un sólido de color naranja.

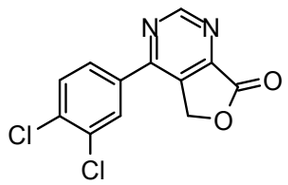
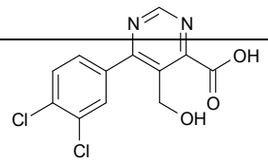
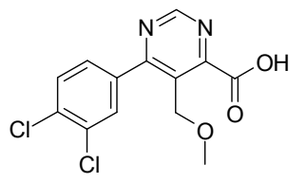
Con respecto al Esquema de Reacción 27, Etapa 2. Se añadió en una porción metóxido sódico (0,02 g, 0,36 mmol) a una solución agitada de 4-(3,4-dicloro-fenil)-5H-furo[3,4-d]pirimidin-7-ona (0,05 g, 0,18 mmol) en metanol (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Después de este tiempo, se añadió hidróxido sódico (solución 2 M, 0,05 ml, 0,89 mmol) y la mezcla se calentó a 70ºC y se agitó a esta temperatura durante 4 horas más. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con metanol (5 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (0,01 g, rendimiento de 5%) en forma de un sólido de color blanquecino.

Con respecto al Esquema de Reacción 27, Etapa 3. Se añadió en una porción metóxido sódico (0,03 g, 0,53 mmol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 5-bromometil-6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (0,1 g, 0,26 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Después de este tiempo, la mezcla se concentró y el residuo resultante se recogió en DCM (10 ml). La solución se lavó consecutivamente con agua (2 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), antes de separarse, secarse ($MgSO_4$), filtrarse y concentrarse. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución: de DCM al 100% a DCM al 99%:Metanol al 1%) para dar el compuesto deseado (0,02 g, rendimiento de 20%) en forma de un sólido de color blanco. Tr = 2,11 min *m/z* (ES^+) ($M+H^+$) 327, 329.

Con respecto al Esquema de Reacción 27, Etapa 4. Se añadió en una porción hidróxido sódico (0,05 ml, 0,1 mmol) a una solución agitada de 6-(3,4-diclorofenil)-5-(metoximetil)pirimidin-4-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,26 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se

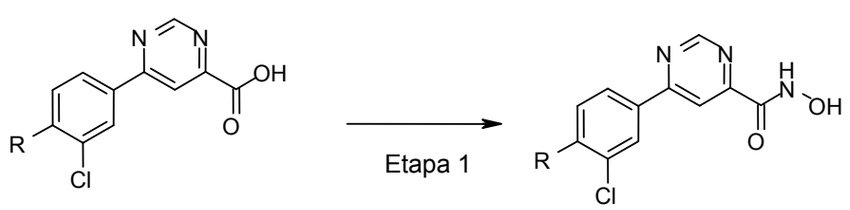
agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (1 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto deseado (0,004 g, rendimiento de 15%) en forma de un sólido de color blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se ha descrito anteriormente.

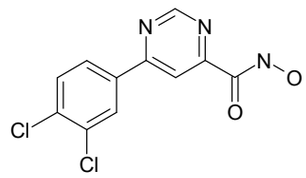
Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	281,1	[M+H]+=281/283, 98% @ t.r. = 4,16 min
	298,11	[M+H]+=299/301, 96% @ t.r. = 3,31 min
	312,12	[M+H]+ = 313/315, 100% @ t.r. = 3,79-3,87 min

Ejemplo 28

Esquema de Reacción 28

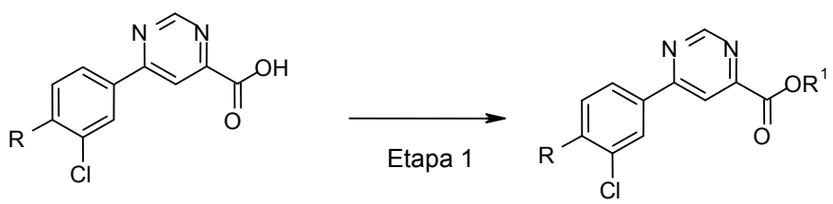


Con respecto al Esquema de Reacción 28, Etapa 1. Se añadió en porciones carbonil diimidazol (0,46 g, 1,95 mmol) a una solución agitada de ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico (0,5 g, 1,78 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo, se añadió en una porción clorhidrato de hidroxilamina (0,15 g, 2,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla resultante se lavó con HCl (solución 1 M, 40 ml), seguido de bicarbonato sódico saturado (40 ml) y la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. Después, el residuo resultante se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto deseado (0,026 g, rendimiento de 5%) en forma de un polvo de color beige.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	284,1	[M+Na]+= 306/308, 100% @ t.r. = 3,75 min

Ejemplo 29

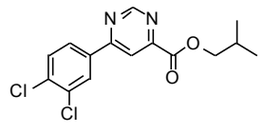
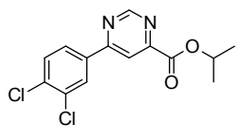
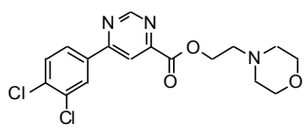
Esquema de Reacción 29



Con respecto al Esquema de Reacción 29, Etapa 1. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,04 ml, 0,56 mmol) a una solución agitada de ácido 6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxílico (0,1 g, 0,33 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

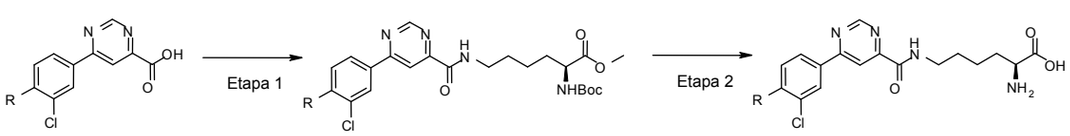
durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla se concentró, se disolvió de nuevo en DCM, se añadió en una porción butan-1-ol (0,5 ml, 5,46 mmol) y la agitación se continuó durante a 72 horas más. La mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución: acetato de etilo al 10%, heptanos al 90%) para dar el compuesto deseado (0,07 g, rendimiento de 58%) en forma de un polvo de color blanco.

Los siguientes compuestos se prepararon sustancialmente como se ha descrito anteriormente.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	325,2	[M+H]+= 325/327, 100% @ t.r. = 5,37 min
	311,17	[M+H]+= 311/313, 100% @ t.r. = 5,06 min
	382,25	[M+H]+= 383, 99% @ t.r. = 3,25 min

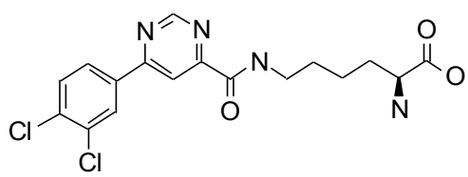
Ejemplo 30

Esquema de Reacción 30



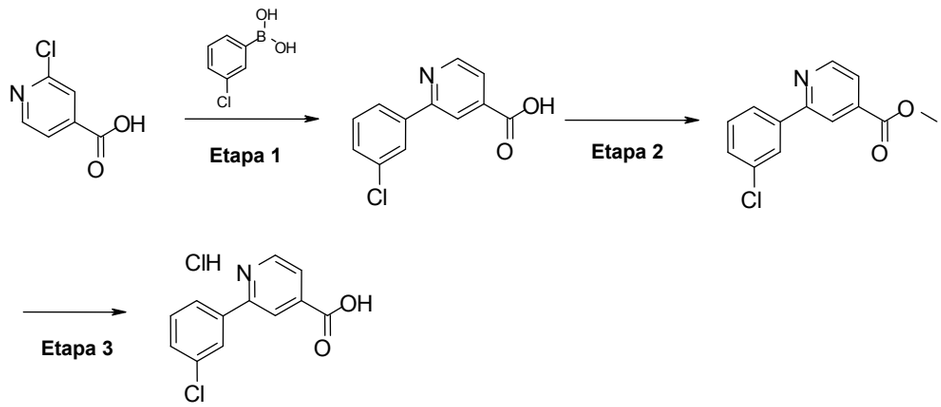
Con respecto al Esquema de Reacción 30, Etapa 1. Se añadió en una porción diisopropil etilamina (0,25 ml, 1,4 mmol) a una solución agitada de ácido 6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxílico (0,13 g, 0,47 mmol), (2R)-6-amino-2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}hexanoato de metilo (0,12 g, 0,47 mmol) y HATU (0,18 g, 0,47 mmol) en DMF (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución: acetato de etilo al 40%, heptanos al 60%) para dar el compuesto deseado (0,16 g, rendimiento de 64%) en forma de un sólido de color amarillo. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 9,25 (d, *J* = 1,37 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 1,22 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,13 Hz, 1H), 7,94 - 8,15 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 5,08 (dd, *J* = 1,98, 8,38 Hz, 1H), 4,18 - 4,44 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,52 (c, *J* = 6,75 Hz, 2H), 1,61 - 2,00 (m, 4H), 1,46 - 1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). Tr = 2,45 min *m/z* (ES^+) ($M+Na^+$) 533, 535.

Con respecto al Esquema de Reacción 30, Etapa 2. Se añadió en una porción NaOH (solución 2 M, 2 ml, 4,0 mmol) a una solución agitada de (2S)-2-{[(terc-butoxi)carbonil]amino}-6-{[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]formamido}hexanoato de metilo (0,16 g, 0,31 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla resultante se concentró, se añadió en una porción a una solución agitada de HCl en dioxano (solución 4 M, 4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de este tiempo, el precipitado resultante se recogió por filtración y se purificó por HPLC prep. para dar el compuesto del título (0,03 g, rendimiento de 25%) en forma de un polvo de color blanco.

Estructura	**Peso Molecular**	**Resultado del Espec. de Masas**
	397,26	[M+H]+= 397/399, 98% @ t.r. = 3,29 min

Ejemplo 31

Esquema de Reacción 31

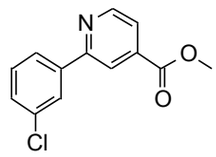
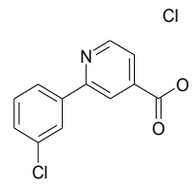


Con respecto al Esquema de Reacción 31, Etapa 1. Se suspendieron ácido 2-cloro-isonicotínico (1 equiv.), ácido 3-clorofenil borónico (1,5 equiv.) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,03 equiv.) en 1,4-dioxano (20 vol.). A la mezcla de reacción se le añadió una solución 2 M de K_2CO_3 (7,5 vol.) y se calentó a 90ºC con agitación durante 16 horas en una atmósfera de N_2. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido 3-clorofenil borónico (0,5 equiv.), $Pd(PPh_3)_4$ (0,03 equiv.) y una solución 2 M de K_2CO_3 (7,5 vol.), y se calentó a 90ºC durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con EtOAc y diclorometano. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado y el precipitado resultante se aisló por filtración y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Con respecto al Esquema de Reacción 31, Etapa 2. A una suspensión agitada del intermedio obtenido en la Etapa 1 en metanol (50 vol.) se le añadió HCl concentrado (4 gotas) y la mezcla de reacción se agitó a 65ºC durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM y agua. La fase orgánica se recogió y el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (eluyente: [1:20] de EtOAc:heptano), seguido de HPLC prep. produjo el compuesto diana.

Con respecto al Esquema de Reacción 31, Etapa 3. A una solución agitada de éster metílico del ácido 2-(3-cloro-fenil)-isonicotínico (1 equiv.) en THF (30 vol.) se le añadió una solución 2 M de NaOH (8 vol.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en una solución 2 M de HCl y el precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con agua y heptano para formar el compuesto diana deseado.

Estructura	Peso Molecular	Resultado del Espec. de Masas
	247,68	$[M+H]^+$ = 248, 95% @ t.r. = 4,52 min
	270,12	$[M+H]^+$ = 234/236, 100% @ t.r. = 3,95 min

Ejemplo 32

A continuación se describe un procedimiento generalizado para controlar la hidroxilación de la L-Quinurenina (KYN) para formar el producto 3-Hidroxi-Quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS (Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas). El producto se cuantifica por control de reacción múltiple usando MS.

Reactivos clave:

Compuesto: Concentraciones madre: 10 mM en DMSO al 100%

Línea celular: Línea celular CHO GST HIS KMO, células 1E4/pocillo/100 µl en placa de células de 96 pocillos

Sustrato: L-Quinurenina (Sigma: Nº de Catálogo K3750, concentración madre: 10mM en tampón de fosfato potásico 100 mM, pH 7,4)

Condiciones del ensayo:

Medio:	OptiMem (Medio Sérico Reducido 1x, +L-Glutamina + HEPES – Rojo Fenol; GIBCO: Nº de Catálogo 11058)
Volumen del Ensayo:	200 µl
Formato de Placa:	placa de 96 pocillos, transparente (Corning)
Lectura:	cuantificación de producto (3OH-KYN) usando MRM específica de producto
Lector:	LC/MS/MS

Protocolo del Ensayo:

- preparar diluciones en serie (factor 3) del compuesto en DMSO al 100% (concentración máxima = 6,67 mM, DMSO al 100%)

  [8 puntos: 6,67 mM; 2,22 mM; 0,74 mM; 0,247 mM; 0,082 mM; 0,027 mM; 0,009 mM; 0,003 mM]

- preparar una solución concentrada 300 veces de cada concentración del compuesto (concentración máxima 22,22 µM, DMSO al 0,3%) en medio OptiMem

  [22,2 µM; 7,41µM; 2,47 µM; 0,82 µM; 0,27 µM; 0,09 µM; 0,03 µM; 0,01 µM]

- preparación del sustrato (10 mM) a una concentración de 1,1 mM en medio.
- extraer el medio de la placa de células
- lavar las células con OptiMem (100 µl/pocillo) y extraer de nuevo
- <u>mezcla de ensayo:</u> 90 µl de OptiMem/pocillo + 90 µl de compuesto/pocillo de cada concentración

  [concentración máxima del compuesto final: 10 µM; DMSO al 0,15%]

  [concentración mínima del compuesto final: 0,004 µM; DMSO al 0,15%]

- preincubación: 30 min a 37 °C
- añadir 20 µl/pocillo de la solución de sustrato 1,1 mM (concentración de ensayo final: 100

µM)

- control positivo: OptiMem 200 µl
- control negativo: OptiMem 180 µl + 20 µl de sustrato 1,1 mM
- incubar ~24 h a 37 °C
- transferir 100 µl de cada pocillo a una placa de 96 pocillos transparente (Corning)
- añadir 100 µl/pocillo de ácido ticloroacético al 10% (TCA) en agua
- centrifugar la placa durante 3 minutos a 4000 rpm
- detectar el producto por LC/MS (inyección de 50 µl/pocillo; sobrecarga de 2,5 veces del bucle de muestra 20 µl)

Análisis de los datos: Las CI_{50} se calculan usando algoritmo de ajuste automatizado (Análisis A+).

Ejemplo 33

A continuación se describe un método para controlar la hidroxilación de la L-Quinurenina (KYN) para formar el producto 3-Hidroxi-Quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS. El producto se cuantifica por control de reacción múltiple.

Reactivos clave:

Compuesto:	Concentraciones madre: 10 mM en DMSO al 100%
Enzima:	enzima KMO preparada en Evotec mediante aislamiento mitocondrial de células CHO-GST HIS KMO
Sustrato:	L-Quinurenina (Sigma: Catálogo Nº K3750) [concentración madre: 10mM en tampón fosfato potásico 100 mM, pH 7,4]

Condiciones del ensayo:

Tampón:	fosfato potásico 100 mM, pH 7,4, NADPH 200 µM, G6P-DH (Glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa), 0,4 U/ml, G6P (D-Glucosa 6-fosfato) 3 mM
Volumen del Ensayo:	40 µl
Formato de Placa:	placa de 384 pocillos, transparente (Matrix)
Lectura:	cuantificación del producto (3OH-KYN) usando MRM específica de producto
Lector:	LC/MS/MS

Protocolo del ensayo:

- preparar diluciones en serie (factor 3) del compuesto en DMSO al 100% (concentración máxima = 10mM, DMSO al 100%)

  [8 puntos: 10 mM; 3,33 mM; 1,11 mM; 0,37 mM; 0,12 mM; 0,04 mM; 0,0137 mM; 0,0045 mM, 0,0015 mM]

- preparar una solución concentrada 3,33 veces de cada concentración de compuesto (concentración máxima 300 µM, DMSO al 3%) en tampón de ensayo

  [concentraciones: 300 µM; 100 µM; 33,3 µM; 11,1 µM; 3,70 µM; 1,23 µM; 0,41 µM; 0,137 µM]

- preparar el sustrato (10 mM) a una concentración de 1 mM en tampón de ensayo

- <u>mezcla del ensayo:</u> 4 µl del compuesto/pocillo de cada concentración + 24 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl de enzima humana KMO + 4 µl de sustrato 1mM (concentración final = 100 µM)

  [concentración máxima del compuesto final: 30 µM; DMSO al 0,3%]

  [concentración mínima del compuesto final: 0,0137 µM; DMSO al 0,3%]

- <u>control positivo:</u> 4 µl de FCE28833 50 µM en tampón de ensayo [DMSO al 0,5%] (concentración de ensayo final=5 µM) + 24 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl de

enzima humana KMO + 4 µl de sustrato 1 mM (concentración final=100 µM)

- control negativo: 28 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl de enzima humana KMO + 4 µl de sustrato 1 mM (concentración final=100 µM)
- incubar durante 400 min a TA
- añadir 40 µl/pocillo de ácido tricloroacético al 10% en agua para detener el ensayo y precipitar la proteína
- centrifugar la placa durante 3 minutos a 4000 rpm
- detectar el producto por LC/MS (inyección de 50 µl/pocillo; sobrecarga de 2,5 veces del bucle de muestra 20 µl)

Análisis de los datos: Las CI_{50} se calculan usando algoritmo de ajuste automatizado (Análisis A+).

Ejemplo 34

Se describe un método para controlar la hidroxilación de la L-Quinurenina (KYN) para formar 3-Hidroxi-Quinurenina (3OH-KYN) por LC/MS. El producto se cuantifica por control de reacción múltiple (método MRM).

Reactivos clave:

Compuesto:	Concentraciones madre: 10 mM en DMSO al 100%
Enzima:	enzima KMO preparada en Evotec procedente de hígado de ratón (de 4-6 semanas de vida) mediante aislamiento mitocondrial como se describe en la bibliografía
Sustrato:	L-Quinurenina (Sigma: Catálogo Nº K3750, concentración madre: 10 mM en tampón fosfato potásico 100 mM, pH 7,4)

Condiciones del ensayo:

Tampón:	fosfato potásico 100 mM, pH 7,4, NADPH 200 µM, G6P-DH

(Glucosa 6-fosfato Deshidrogenasa) 0,4 U/ml, G6P (D-Glucosa 6-fosfato) 3 mM

Volumen del Ensayo: 40 µl

Formato de Placa: placa de 384 pocillos, transparente (Matrix)

Lectura: cuantificación del producto (3OH-KYN) usando MRM específica de producto

Lector: LC/MS/MS

Protocolo del ensayo:

- preparar diluciones en serie (factor 3) del compuesto en DMSO al 100% (concentración máxima = 10 mM, DMSO al 100%)

  [8 puntos: 10 mM; 3,33 mM; 1,11 mM; 0,37 mM; 0,12 mM; 0,04 mM; 0,0137 mM; 0,0045 mM, 0,0015 mM]

- preparar una solución concentrada 3,33 veces de cada concentración del compuesto (concentración máxima 300 µM, DMSO al 3%) en tampón de ensayo

  [concentraciones: 300 µM; 100 µM; 33,3 µM; 11,1 µM; 3,70 µM; 1,23 µM; 0,41 µM; 0,137 µM]

- preparar el sustrato (10 mM) a una concentración de 1 mM en tampón de ensayo

- mezcla del ensayo: compuesto 4 µl /pocillo de cada concentración + 24 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl de enzima de ratón KMO + 4 µl de sustrato 1 mM (concentración final= 100 µM)

  [concentración máxima del compuesto final: 30 µM; DMSO al 0,3%]

  [concentración mínima del compuesto final: 0,0137 µM; DMSO al 0,3%]

- control positivo: 4 µl de FCE28833 50 µM en tampón de ensayo, DMSO al 0,5% [concentración de ensayo final= 5µM] + 24 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl de enzima de ratón KMO + 4 µl de sustrato 1 mM [concentración final = 100 µM]

- control negativo: 28 µl de tampón de ensayo/pocillo + 8 µl de enzima de ratón KMO + 4 µl

de sustrato 1 mM [concentración final= 100 µM]

- incubar durante 40 minutos a TA
- añadir 40 µl/pocillo de ácido tricloroacético al 10% en agua para detener el ensayo y precipitar la proteína
- centrifugar la placa durante 3 minutos a 4000 rpm
- detectar el producto por LC/MS (inyección de 20 µl/pocillo; sobrecarga de 2 veces del bucle de muestra 10 µl)

Análisis de los datos: Las CI_{50} se calculan usando algoritmo de ajuste automatizado (Análisis A+).

Ejemplo 35

Usando procedimientos similares a los descritos en la presente memoria, se sometieron a ensayo los siguientes compuestos para determinar la actividad.

TABLA 2

Nombre IUPAC	**% de Inhibición a 10 uM***
Ácido 6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	102,645
Ácido 6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,52
Ácido 6-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,97
(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	89,92
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-2-ona	101,568333
Piridin-3-il-amida del ácido 6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	84,21

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
Metilamida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,31
Oxazol-2-il-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	101,04
(3-Metil-[1,2,4]-tiadiazol-5-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,16
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-(6-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona	100,71
(6-Cloro-2,3-dihidro-indol-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-metanona	98,22
Piridin-3-il-amida del ácido 6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	94,48
(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-amida del ácido 6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	52,81
1-{4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona	100,06
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona	94,86
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-piperazin-1-il-metanona	71,34
((R)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	101,25
(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	101,39
Amida del ácido (R)-1-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico	101,046667

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona	101,49
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	102,29
(1-Fenil-ciclopropil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	96,68
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona	99,86
(2-Hidroxi-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	76,68
((S)-2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	86,83
((R)-2-Hidroxi-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,71
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-1-metil-piperazin-2-ona	87,44
((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	99,59
((R)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	97,775
Amida del ácido(S)-1-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-2-carboxílico	99,05
(2-Amino-etil)-metil-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico, sal del ácido trifluoro-acético	64,52

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
(Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	55,35
N-{(S)-1-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida	100,27
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona	99,98
N-{(R)-1-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-acetamida	98,55
(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,815
[4-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,44
Sal hidrocloruro de [4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	90,48
(3-Morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,15
Sal hidrocloruro de (3-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	99,76
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-Difluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,39
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	89,07
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(5-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	68,66

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,05
Piridazin-3-il-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,38
Pirazin-2-il-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,28
(5-terc-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	101,373333
Piridin-3-il-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	67,93
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	68,94
((1S,2R)-2-Hidroxi-indan-1-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	97,78
(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1S-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	95,92
(4-Morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	101,19
Sal hidrocloruro de (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	76,95
Pirimidin-5-ilamida del ácido 6-(4-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	56,49
((S)-1-Piridin-4-il-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	91,79

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
((R)-1-Piridin-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	90,86
Sal hidrocloruro de [4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	89,6
[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	75,48
Sal hidrocloruro de [3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	85,89
((S)-1-fenil-etil)-amida del ácido 6-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	46,62
((S)-1-Piridin-4-il-etil)-amida del ácido 6-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	96,86
((S)-1-Piridin-3-il-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	85,1
((S)-1-Fenil-etil)-amida del ácido 6-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	90,15
(1-Metil-1H-indazol-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	93,95
pirimidin-5-il-amida del ácido 6-(3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	81,88
(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-4-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,11
Sal hidrocloruro de (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	99,59

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
Sal hidrocloruro de [6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-piridin-3-il]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	86,37
(4-Piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	43,46
Sal hidrocloruro de (4-piperazin-1-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	93,13
[4-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	
Sal hidrocloruro de [4-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	97,61
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-((3S,5R)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-metanona, sal del ácido trifluoro-acético	95,92
(2-Hidroxi-2-metil-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	57,19
[3-(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-fenil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	57,56
[1-(3-Oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	99,66
(Tetrahidro-furan-3S-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	53,41
(Tetrahidro-furan-3R-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	41,5
Ácido (S)-2-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-3-hidroxi-propiónico	101,22

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-[4-(morfolin-4-carbonil)-piperazin-1-il]-metanona	40,38
Sal hidrocloruro de (1-piperidin-4-il-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	85,09
Sal hidrocloruro de (3-piperidin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	69,06
Piridin-3-il-amida del ácido 6-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,83
Ácido (R)-2-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-3-hidroxi-propiónico	91,12
Sal hidrocloruro de (4-dimetilamino-tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	96,81
(2,4,6-Trimetil-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	70,84
(2,4-Dimetil-piridin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	85,37
(6-Metil-piridazin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	77,125
(1-Aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	100,905
(3-terc-Butil-isotiazol-5-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	
4-[6-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-2-ona	100,85

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
4-[6-(3,4-Difluoro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-2-ona	100,995
(3,5-Dimetil-pirazin-2-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	97,84
[1,3,4]Oxadiazol-2-ilamida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	101,93
Sal hidrocloruro de (1-aza-biciclo[2,2,2]oct-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	65,78
(3-Trifluorometil-isoxazol-5-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	101,875
2-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-6-ona	97,22
(5-Oxo-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	83,73
[5-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	102,115
1-{4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-1-il}-3-pirrolidin-1-il-propan-1-ona	68,48
((R)-2-Hidroxi-1-metil-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	66,43
((S)-1-Carbamoil-propil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	87,6
((S)-1-Carbamoil-etil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	47,73

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
(5-Oxo-pirrolidin-2-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	93,08
4-[6-(3-Bromo-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-piperazin-2-ona	96,625
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-3-metil-piperazin-2-ona	97,9
Ácido (S)-2-{[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-amino}-propiónico	100,865
Amida del ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin-3-carboxílico	98,27
(5-Trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	102,78
(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amida del ácido 6-(3-bromo-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	102,59
((S)-1-Acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	84,87
(3aS,6aR)-5-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-1,3-diona	95,73
(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	74,49
[2-Oxo-2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etil]-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	62,23
((S)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-metanona	93,99

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
N-{(S)-1-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-il}-3-dimetilamino-propionamida	91,785
Sal hidrocloruro de (3-piperazin-2-il-fenil)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	96,58
Ácido 6-(3-bromo-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	102,1
Metoxi-metil-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	103,74
Sal sódica del ácido 6-(3-bromo-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	101,5
N-[6-(3-Cloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-bencenosulfonamida	100,67
3-Cloro-N-[6-(3-cloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-bencenosulfonamida	101,57
3-Cloro-N-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-bencenosulfonamida	102,26
N-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-bencenosulfonamida	100,73
N-[6-(3-Cloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-metanosulfonamida	101,58
1-[6-(3-Cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-etanona	97,49
1-[6-(3-Cloro-fenil)-pirimidin-4-il]-etanona O-metil-oxima	102,2
Sal hidrocloruro de (6-piperazin-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	87,82
Ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico	101,855

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-il]-[3-(morfolin-4-carbonil)-pirrolidin-1-il]-metanona	90,83
Amida del ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico	101,835
Metilamida del ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico	83,065
Ciclopropilamida del ácido 1-[6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico	91,815
Ácido 1-[6-(3-bromo-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico	93,05
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-2-ona	99,275
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-1-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperazin-2-ona	99,91
4-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-4-carbonil]-1-(2-morfolin-4-il-etil)-piperazin-2-ona	98,703333
Sal hidrocloruro de (S)-pirrolidin-3-ilamida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	89,355
(R)-Pirrolidin-3-ilamida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	95,94
((S)-1-Acetil-pirrolidin-3-il)-amida del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-pirimidin-4-carboxílico	98,54
Ácido 6-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	100

Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
Ácido 6-naftalen-2-il-pirimidin-4-carboxílico	96
Ácido 6-bifenil-3-il-pirimidin-4-carboxílico	70
N-[6-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-pirimidin-4-il]-bencenosulfonamida	98
5-amino-6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato	72
N-[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]-2-fluorobenceno-1-sulfonamida	103
N-[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]-N-metilbencenosulfonamida	27
4-(3,4-diclorofenil)-5H,7H-furo[3,4-d]pirimidin-7-ona	94
6-(3,4-diclorofenil)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-carboxilato	95
N-[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]-3-(trifluorometoxi)benceno-1-sulfonamida	100
N-[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]-2,4-dimetilbenceno-1-sulfonamida	56
N-[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]-3-fluorobenceno-1-sulfonamida	102
N-[6-(3-cloro-4-fluorofenil)pirimidin-4-il]-2-fluorobenceno-1-sulfonamida	100
N-[4-(3,4-diclorofenil)piridin-2-il]bencenosulfonamida	17
6-(3,4-diclorofenil)-5-(metoximetil)pirimidin-4-carboxilato	99
6-(3,4-diclorofenil)-5-metoxipirimidin-4-carboxilato	100
6-(3,4-diclorofenil)-N-hidroxipirimidin-4-carboxamida	73

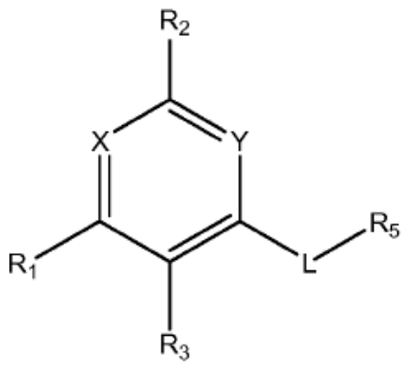
Nombre IUPAC	% de Inhibición a 10 uM*
6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato de butilo	100
6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato de 2-metilpropilo	100
6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato de propan-2-ilo	100
6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-carboxilato de 2-(morfolin-4-il)etilo	100
Ácido (2S)-2-amino-6-{[6-(3,4-diclorofenil)pirimidin-4-il]formamido}hexanoico	85

* Alguna parte de la actividad de las amidas puede deberse a la contribución del precursor de ácido.

Aunque se han mostrado y descrito algunas realizaciones, pueden realizarse diversas modificaciones y sustituciones de las mismas sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, para el propósito de la elaboración de las reivindicaciones, no se pretende que las reivindicaciones que se exponen en lo sucesivo en la presente memoria se consideren de ninguna manera más limitadas que el lenguaje literal de las mismas, y por lo tanto, no se pretende que las realizaciones ejemplares de la memoria descriptiva se interpreten en las reivindicaciones. Por consiguiente, debe entenderse que la presente invención se ha descrito a modo de ilustración y no como limitación del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Al menos una entidad química escogida entre compuestos de Fórmula I



Formula I

Y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos en donde:

X y Y son seleccionados independientemente de –N- y –CH- , siempre que al menos uno entre X y Y sea –N- ;

R_1 es arilo o heteroarilo monocíclico, cada uno de los cuales es sustituido con

Un primer grupo de la fórmula –Z- R_6 en donde

Z se selecciona entre –O- , - S- , - S(O)- , - $S(O)_2$- , - $CR_{11}R_{12}$- , - $OCR_{11}R_{12}$, - NR_{13}- , - $NR_{13}CR_{11}R_{12}$- , - $CR_{11}R_{12}NR_{13}$- ,

y

- C(O) en donde R_{11}, R_{12} y R13 son seleccionados independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, y alcoxilo inferior,

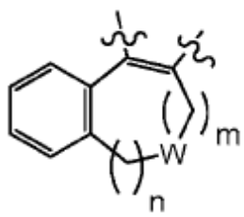
R_6 es seleccionado entre hidrógeno, AlquiloC_1- C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, siempre que si Z es –O- , entonces R_6 no es bencilo opcionalmente sustituido o piridilmetilo opcionalmente sustituido, o

R6 y R13, tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, y

Un segundo grupo seleccionado entre halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo, o

R1 es seleccionado entre: 2,3 –dihidrobenzofuran - 5- il, croman - 6- il, 1,3- benzodioxol - 5- il, 2,3 - dihidro- 1,4- benzodioxin - 6- il, 1,3 –benzoxazol - 5- il, 1,3- benzoxazol - 6- il, 2- oxo - 2,3- dihidro - 1,3 –benzoxazol - 5- il, benzotiofen - 5- il, benzotiazol - 5- il, benzoimidazol - 5- il, benzofuran - 5- il, iH- indol - 5- il, 1H- indazol - 5- il, isoindolin - 5- il, venzo [e] [1,2,5] oxadiazol - 5- il, 1,2,3,4- tetrahidroquinolin - 6- il, imidazo [1,2- a] piridin - 6- il, pirazolo [1,5- a] piridin - 5- il, quinolin - 6- il, quinazolin - 6- il, quinazolin - 7- il, y quinoxalin - 6- il, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido, o

R1 y R3, tomados juntos con los átomos intervinientes forman un anillo bicíclico de fórmula



opcionalmente sustituido en donde m es 0 o 1 y n es 0 o 1, siempre que al menos uno entre m y n sea 1 y W es –O- , o –N(R_8)- en donde R_8 es hidrógeno o alquilo inferior;

R_2 es seleccionado entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno, halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxilo inferior opcionalmente sustituido, y amino opcionalmente sustituido;

L es seleccionado de –C(O)- , - C(O)O- , - C(O)N(R_4)- , - C(O)N(OR_7)- , - N(R_4)S$(O)_2$- , S$(O)_2$N(R_4)- , y –C(O)N(R_4)- S$(O)_2$- ;

R_4 es seleccionado entre hidrógeno y alquilo inferior;

R_5 es seleccionado entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; siempre y cuando L es N(R_4)S$(O)_2$- , o

R4 y R_5 tomados juntos con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocicloalquilo con 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, el cual está opcionalmente fundido a un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R_3 y R_5, tomados juntos con los átomos intervinientes, forma un anillo con 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

R_7 es seleccionado entre hidrógeno y alquilo inferior;

Siempre que el compuesto de Fórmula I no sea seleccionado de entre

Metil éster de ácido 6- (3- cloro - 4- metil- fenil) –pirimidina - 4- carboxílico;

ácido 6 - (3- cloro - 4- metil- fenil) –pirimidina - 4- carboxílico;

Metil éster de ácido 6- (3- cloro- 4- metoxi - fenil) –pirimidina - 4- carboxílico; y

ácido 6- (3- cloro- 4- metoxi- fenil) –pirimidina - 4- carboxílico.

2. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 en donde R1 es fenilo sustituido con

Un primer grupo de fórmula –Z- R_6 en donde Z es seleccionado entre –O- , - S- , - S(O)- , - $S(O)_2$- y - $CR_{11}R_{12}$- ; y R6 es seleccionado entre alquiloC_1- C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, y

Un segundo grupo escogido de halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo.

3. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 o 2, en donde Z es –O- .

4. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 o 2, en donde Z es –S- .

5. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 o 2, en donde Z es –$S(O)_2$- .

6. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 o 2, en donde Z es $CR_{11}R_{12}$- .

7. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R6 se selecciona de hidrógeno, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2 – trifluoro - 1- metil - etilo, isopropilo, (S) –sec - butilo, (R)- sec- butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2- morfolin- 4- il- etilo, 2- piperidin - 1- il- etilo, pirrolidin - 3- il, y tetrahidro- furan - 3- yl.

8. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 en donde R1 se selecciona entre 3- cloro - 4- ciclobutoxi - fenilo, 3- cloro- 4- ciclopentiloxi- fenilo, 3- cloro- 4- ciclopropoxi - fenilo, 3- cloro- 4- isopropoxi- fenilo, 3- cloro- 4- metoxi- fenilo, [4- cloro- 3- (2- morfolin- 4- il- etoxi) - fenilo, 3- cloro- 4- (2- piperidin- 1- il- etoxi) - fenilo, 3- cloro - 4- (pirrolidin- 3- iloxi) - fenilo, 4- (S)- sec- butoxi- 3- cloro- fenilo, 4- (R)- sec- butoxi- 3- cloro- fenilo, 3- cloro- 4- (tetrahidro- furan- 3- iloxi) - fenilo, 3- cloro- 4- trifluorometoxi- fenilo, 3- cloro- 4- (2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi, 3- metoxi- fenilo, 4- metoxi- fenilo, 3,4- dimetoxifenilo, 3- cloro- 4- isopropilfenilo, 3- fluoro- 4- metilfenilo, y 3- fluoro- 4- isopropilfenilo, 3,4 –bis (metilsulfanil) fenilo, 3,4- bis (metilsulfonil) fenilo, 3,4- bis (trifluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (difluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (metilsulfanil) fenilo, 3- cloro- 4- (metilsulfonil) fenilo, 3- cloro- 4- (trifluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropoximetil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropilmetil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropanosulfinil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropanosulfonil) fenilo, 3- cloro- 4- [ciclopropil (hidroxi) metil] fenilo, 3- cloro- 4- (1- ciclopropoxietil) fenil, 3- cloro- 4- ciclopropanocarbonilfenilo, 3- cloro- 4- ciclopropilfenilo, 4- (aziridin- 1- il metil) - 3- clorofenilo, 3- cloro- 4- [(dimetilamino) metil] fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropilamino) fenilo, 3- cloro- 4- [ciclopropil (metil) amino] fenilo, 3- cloro- 4- [(ciclopropilamino) metil] fenilo, 3- cloro- 4- {[ciclopropil (metil) amino] metil} fenilo, 3- cloro- 4- (1- metoxiciclopropil) fenilo, 4- cloro- 3- [(1,1,1- trifluoropropan- 2- il) oxi] fenilo, 4- cloro- 3- (trifluorometoxi) fenilo, 4- cloro- 3- (2- metilpropoxi) fenilo, 4- cloro- 3- (propan- 2- iloxi) fenilo, 4 - cloro- 3- (propan- 2- iloxi) fenilo, 4- cloro- 3- metoxifenilo, 4- cloro- 3- ciclopropoxifenilo, y 3- cloro- 4- {[1- (morfolin- 4- il) propan - 2- il] oxi} fenilo.

9. Al menos una entidad química según la reivindicación 8 en donde R1 se selecciona entre 3- cloro- 4- metoxi- fenilo, 3- cloro- 4- (trifluorometoxi) fenilo, 3- cloro- ciclobutoxi- fenilo, 3- cloro- 4- ciclopropoxi- fenilo, 3- cloro- 4- isopropoxi- fenilo, 3-

cloro- 4- metoxi- fenilo, 3- cloro- 4- (pirrolidin - 3- iloxi) - fenilo, 4- (S)- sec- butoxi- 3- cloro- fenilo, 4- (R)- sec- butoxi- 3- cloro- fenilo, 3- cloro- 4- (tetrahidro- furan- 3- iloxi) - fenilo, 3- cloro- 4- trifluorometoxi- fenilo, 3- cloro- 4- (2,2,2- trifluoro- 1- metil - etoxi, 3- metoxi- fenilo, 4- metoxi- fenilo, 3,4- dimetoxifenilo, 3- cloro- 4- isopropilfenilo, 3- cloro- 4- metilfenilo, y 3- cloro- 4- isopropilfenilo, 3,4- bis (trifluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (difluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (trifluorometoxi) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropoximetil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropilmetil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropilmetil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropansulfinil) fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropanosulfonil) fenilo, 3- cloro- 4- [ciclopropil (hidroxi) metil] fenilo, 3- cloro- 4- (1- ciclopropoxietil) fenilo, 3- cloro- 4- ciclopropanocarbonilfenilo, 3- cloro- 4- ciclopropilfenilo, 4- (aziridin- 1- ilmetil) - 3- clorofenilo, 3- cloro- 4- [(dimetilamino) metil] fenilo, 3- cloro- 4- (ciclopropilamino) fenilo, 3- cloro- 4- [ciclopropil (metil) amino] fenilo, 3- cloro- 4- [(ciclopropilamino) metil] fenilo, 3- cloro- 4- {[ciclopropil (metil) amino] metil} fenilo, 3- cloro- 4- (1- metoxiciclopropil) fenilo, 4- cloro- 3- [(1,1,1- trifluoropropan- 2- il) oxi] fenilo, 4- cloro- 3- (trifluorometoxi) fenilo, 4- cloro- 3- (2- metilpropoxi) fenilo, 4- cloro- 3- (propan- 2- iloxi) fenilo, 4- cloro- 3- (propan- 2- iloxi) fenilo, 4- cloro- 3- metoxifenilo, y 4- cloro- 3- ciclopropoxifenilo.

10. Al menos una entidad química según la reivindicación 1 en donde R1 se selecciona entre 1,3- benzodioxol- 5- il, croman- 6- il, 2,3- dihidrobenzofuran- 5- il, benzofuran- 5- il, 2,3- dihidro- 1H- isoindol- 5- il, 1,3- benzoxazol- 5- il, 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxaxol- 5- il, 1,3- benzoxazol- 5- il, imidazo [1,2- a] piridin- 6- il, 1,3- benzoxazol- 6- il, quinolin- 6- il, y pirazolo [1,5- a] piridin- 5- il, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con halo, cicloalquilo, y alquiloxilo opcionalmente sustituido con halo.

11. Al menos una entidad química según la reivindicación 10 en donde R1 se selecciona entre 1,3- benzodioxol- 5- il, 2,2- difluoro- 1,3- benzodioxol - 5- il, 8- cloro- croman- 6- il, 7- cloro- benzofuran- 5- il, 7- cloro- 2- ciclopropil- 2,3- dihidro- 1H- isoindol- 5- il, 7- cloro- 2- metil- 1,3- benzoxazol- 5- il, 7- cloro- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxaxol- 5- il, 7- cloro- 3- metil- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il, 7-

cloro- 2- ciclopropil- 1,3- benzoxazol- 5- il, 8- cloroimidazo [1,2- a] piridin- 6- il, 4- cloro- 1,3- benzoxazol- 6- il, quinolin- 6- il, y pirazolo [1,5- a] piridin- 5- il.

12. Al menos una entidad química según la reivindicación 11 en donde R1 se selecciona entre 1,3- benzodioxol- 5 - il, 2,2- difluoro- 1,3- benzodioxol- 5- il, 8- cloro- croman- 6- il, 7- cloro- benzofuran- 5- il, 7- cloro- 2- metil- 1,3- benzoxazol- 5- il, 7- cloro- 2- ciclopropil- 1,3- benzoxazol- 5- il, 8- cloroimidazo [1,2- a] piridin- 6- il, 4- cloro- 1,3- benzoxazol- 6- il, quinolin- 6- il, y pirazolo [1,5- a] piridin- 5- il.

13. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde R_2 es hidrógeno.

14. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en donde R_2 es alquilo inferior.

15. Al menos una entidad química según la reivindicación 14 en donde R_2 es metilo o etilo.

16. Al menos una entidad química según la reivindicación 15 en donde R_2 es metilo.

17. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde R_3 es hidrógeno.

18. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde R_3 es fluor o cloro.

19. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde R_3 es metilo.

20. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde R_3 es $–CH_2OH$.

21. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en donde X es –N- .

22. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en donde Y es –N- .

23. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 en donde X y Y son –N- .

24. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en donde L es –C(O)O- .

25. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en donde L es $–C(O)N(R_4)-$.

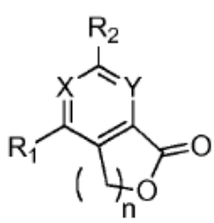
26. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 en donde L es $–N(R_4)S(O)_2-$.

27. Al menos una entidad química según la reivindicación 25 o 26 en donde R4 es hidrógeno.

28. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en donde R_5 es alquilo inferior.

29. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 en donde R_5 es hidrógeno.

30. Al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona de los compuestos de Fórmula II



Formula II

En donde n se selecciona entre 1 y 2.

31. Al menos una entidad química según la reivindicación 30 en donde n es 1.

32. Al menos una entidad química según la reivindicación 30 en donde n es 2.

33. Al menos una entidad química según la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona entre

ácido 6- (4- cloro- 3- metoxi- fenil) - pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- amino- 4- clorofenil) - pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [4- cloro- 3- (tetrahidro- furan- 3- iloxi)- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

piridin- 3- ilamida de ácido 6- [4- cloro- 3- (tetrahidro- furan- 3- iloxi)- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

piridin- 3- ilamida de ácido 6- [4- cloro- 3- (2- morfolin- 4- il- etoxi)- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- isopropil- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- fluoro- 4- metil- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- isopropoxi- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- isopropoxi- fenil)- 2- metil- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- fluoro- 4- metil- fenil)- 2- metil- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopentiloxi- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- trifluorometoxi- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- fluoro- 4- isopropil- fenil)- pirimidina - 4- carboxílico,

ácido 6- (4- (R)- sec- Butoxi- 3- cloro- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- (S)- sec- Butoxi- 3- cloro- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropoxi- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (2,2,2- trifluoro- 1- metil- etoxi)- fenil]- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 4- (3- cloro- 4- ciclopropoxi- fenil)- piridina- 2- carboxílico,

ácido 6- (4- (R)- sec- Butoxi- 3- cloro- fenil)- piridina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- (S)- sec- Butoxi- 3- cloro- fenil)- piridina- 4- carboxílico,

ácido 4- (3- cloro- 4- isopropoxi- fenil)- piridina- 2- carboxílico,

ácido 4- (3- cloro- 4- trifluorometoxi- fenil)- piridina- 2- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- ciclobutoxi- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (2- piperidin- 1- il- etoxi)- fenil]- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- quinolin- 6- il- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (8- cloro- croman- 6- il)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- benzofuran- 5- il)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (pirrolidin- 3- iloxi)- fenil]- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (8- cloro- 1- metil- 1,2,3,4- tetrahidroquinolin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,

6- (8- cloroquinolin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílato,

N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil) pirimidin- 4- il] bencenosulfonamida,

N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)pirimidin- 4- il]- 4- fluorobenceno- 1- sulfonamida,

N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)pirimidin- 4- il]- 4- (trifluorometoxi)benceno- 1- sulfonamida,

N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)pirimidin- 4- il]- 3- (trifluorometoxi)benceno- 1- sulfonamida,

N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)pirimidin- 4- il]- 2- fluorobenceno- 1- sulfonamida,

N- [6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)pirimidin- 4- il]- 4- ciclopropanosulfonamida,

6- (8- cloro- 1,2,3,4- tetrahidroquinolin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílato,

6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)- 5- metilpirimidina- 4- carboxílato,

6- {3- cloro- 4- [2- (morfolin- 4- il)etoxi]fenil} pirimidina- 4- carboxílato,

6- [3- cloro- 4- (ciclopropilmetoxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílato,

6- [3- cloro- 4- (oxetan- 3- iloxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílato,

4- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)- 5H,7H- furo[3,4- d]pirimidin- 7- ona,

ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)- 5- (hidroximetil) pirimidina- 4- carboxílico,

4- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil)- 5H,6H,8H- pirano[3,4- d]pirimidin- 8- ona,

6- (3- cloro- 4- ciclopropoxifenil) pirimidina- 4- carboxilato de [(2R,3S,4S,5R)- 3,4,5,6-tetrahidroxioxan- 3- il]metilo,

ácido 6- (3- cloro- 4- {[1- (morfolin- 4- il)propan- 2- il]oxi}fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropoximetil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilmetil)fenil]- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilsulfanil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropanosulfinil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropanosulfonil)fenil]- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {3- cloro- 4- [ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (1- ciclopropoxietil)fenil]- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropanocarbonilfenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropilfenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [4- (aziridin- 1- ilmetil)- 3- clorofenil) pirimidina- 4- carboxílico

ácido 6- {3- cloro- 4- [(dimetilamino)metil]fenil}pirimidina- 4- carboxílico

ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilamino)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {3- cloro- 4- [ciclopropil(metil)amino]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {3- cloro- 4- [(ciclopropilamino)metil]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- {[ciclopropil(metil)amino]metil}fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 2- ciclopropil- 2,3- dihidro- 1H- isoindol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (furan- 2- il)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (1- metoxiciclopropil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (2,3- dihidro- 1,4- benzodioxin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 2- metil- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 3- metil- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il)- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 2- ciclopropil- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {8- cloroimidazo[1,2- a]piridin- 6- il}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- cloro- 1,3- benzoxazol- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (quinolin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {pirazolo[1,5- a]piridin- 5- il}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- cloro- 3- ciclopropoxifenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- cloro- 3- metoxifenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [4- cloro- 3- (propan- 2- iloxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [4- cloro- 3- (2- metilpropoxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [4- cloro- 3- (trifluorometoxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {4- cloro- 3- [(1,1,1- trifluoropropan- 2- il)oxi]- fenil}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (benzo[d][1,3]dioxol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (2,2- difluorobenzo[d][1,3]dioxol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (2,3- dihidrobenzo[b][1,4]dioxin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- clorobenzo[b]tiofen- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- clorobenzo[d]tiazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- clorobenzo[d]oxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 2,3,3a,7a- tetrahidrobenzofuran- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 3a,7a- dihidro- 1H- indol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 1- metil- 3a,7a- dihidro- 1H- indazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (8- cloroquinazolin- 6- il)- fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (5- cloroquinazolin- 7- il)- fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (8- cloroquinoxalin- 6- il)- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (8- cloro- 1,2,3,4- tetrahidroquinolin- 6- il)- fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 1H- benzo[d]imidazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (1- metilciclopropil)fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (1- (trifluorometil)ciclopropil)fenil)- pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (3- metiloxetan- 3- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (pirrolidin- 1- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (pirrolidin- 3- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (pirrolidin- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (1H- imidazol- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (1H- pirrol- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- tert- butil- 3- clorofenil) pirimidina- 4- carboxílico, y

7- cloro- 8- ciclopropoxi- 5H- cromeno[4,3- d]pirimidina- 4- carboxílico.

34. Al menos una entidad química según la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula I se selecciona entre

ácido 6- [3- cloro- 4- (metilsulfanil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (metilsulfinil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (metilsulfonil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {3- cloro- 4- [ciclopropil(hidroxi)metil]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropanocarbonilfenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (metoximetil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (1- metoxietil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {3- cloro- 4- [(dimetilamino)metil]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilamino)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {3- cloro- 4- [ciclopropil(metil)amino]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (pirrolidin- 1- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 2- metil- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (8- cloroquinoxalin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 2,3- dihidro- 1- benzofuran- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 2- ciclopropil- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- cloro- 2- metil- 1,3- benzoxazol- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 3- metil- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (2H- 1,3- benzodioxol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 4- (3,4- diclorofenil)- 5- metilpiridina- 2- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- {[1- (morfolin- 4- il)propan- 2- il]oxi}fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropoximetil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (ciclopropilmetil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (1- ciclopropoxietil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- ciclopropilfenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [4- (aziridin- 1- ilmetil)- 3- clorofenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {3- cloro- 4- [(ciclopropilamino)metil]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- {[ciclopropil(metil)amino]metil}fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 2- ciclopropil- 2,3- dihidro- 1H- isoindol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (furan- 2- il) fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [3- cloro- 4- (1- metoxiciclopropil)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (2,3- dihidro- 1,4- benzodioxin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 2- oxo- 2,3- dihidro- 1,3- benzoxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {8- cloroimidazo[1,2- a]piridin- 6- il}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- cloro- 1,3- benzoxazol- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (quinolin- 6- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {pirazolo[1,5- a]piridin- 5- il}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- cloro- 3- ciclopropoxifenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- cloro- 3- metoxifenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [4- cloro- 3- (propan- 2- iloxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [4- cloro- 3- (2- metilpropoxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- [4- cloro- 3- (trifluorometoxi)fenil]pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {4- cloro- 3- [(1,1,1- trifluoropropan- 2- il)oxi]fenil}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (2,2- difluorobenzo[d][1,3]dioxol- 5- il}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (2,3- dihidrobenzo[b][1,4]dioxin- 6- il}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- clorobenzo[b]tiofen- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- clorobenzo[d]tiazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- clorobenzo[d]oxazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- clorobenzo[c][1,2,5]oxadiazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 3a,7a- dihidro- 1H- indol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 1- metil- 3a,7a- dihidro- 1H- indazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (8- cloroquinazolin- 6- il}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (5- cloroquinazolin- 7- il}pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (7- cloro- 1H- benzo[d]imidazol- 5- il) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (1- metilciclopropil)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {3- cloro- 4- (1- (trifluorometil)ciclopropil)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- {3- cloro- 4- (3- metiloxetan- 3- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (pirrolidin- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (1H- imidazol- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (3- cloro- 4- (1H- pirrol- 2- il)fenil) pirimidina- 4- carboxílico,

ácido 6- (4- tert- butil- 3- clorofenil) pirimidina- 4- carboxílico, y

7- cloro- 8- ciclopropoxi- 5H- cromeno[4,3- d]pirimidina- 4- carboxílico.

35. Una compoición farmacéutica que comprende al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

36. Un método para tratar una condición o desorden mediado por actividad de Kinurenina 3- monooxigenasa en un sujeto que requiere tal tratamiento dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una entidad química según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34.

37. El método de la reivindicación 36 en donde dicha condición o desorden involucra una patología neurodegenerativa.

38. Una composición farmacéutica empacada que comprende al menos una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35 e instrucciones para usar la composición para para tratar un sujeto que sufre de una condición o desorden mediado por actividad de Kinurenina 3- monooxigenasa.

39. La composición farmacéutica empacada de la reivindicación 38, en donde la condición o desorden es la enfermedad de Huntington.

RESUMEN

En la presente memoria se proporcionan determinadas entidades químicas. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Se describen métodos para el tratamiento de pacientes que padecen determinadas enfermedades y trastornos sensibles a la inhibición de la actividad de la KMO, que comprenden administrar a dichos pacientes una cantidad de al menos una entidad química eficaz para reducir los signos o síntomas de la enfermedad o trastorno, como se describe. Estas enfermedades incluyen trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Huntington. También se describen métodos para el tratamiento que incluyen administrar al menos una entidad química como un solo agente activo o administrar al menos una entidad química en combinación con uno o más agentes terapéuticos distintos. También se proporcionan métodos para explorar compuestos capaces de inhibir la actividad de la KMO.

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

STEVENS, Lauren L.
Foley & Lardner LLP
975 Page Mill Road
Palo Alto, California 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
27 January 2014 (27.01.2014)

Applicant's or agent's file reference
098841-0960

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/052648

International filing date *(day/month/year)*
28 August 2012 (28.08.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
COURTNEY, Stephen Martin
PRIME, Michael
MITCHELL, William
BROWN, Christopher John
DE AGUIAR PENA, Paula C.
JOHNSON, Peter
DOMINGUEZ, Celia
TOLEDO-SHERMAN, Leticia M. and MUNOZ, Ignacio

State of Nationality
State of Residence
Telephone No.
Facsimile No.
E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
CHDI FOUNDATION, INC.
350 Seventh Avenue, Suite 601
New York, NY 10001
United States of America

State of Nationality: US
State of Residence: US
Telephone No.
Facsimile No.
E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 is now applicant for all designated States except US. The persons identified in Box 1 are now applicants for US only and inventors for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Authorized officer
Doherty Fiona
e-mail pt04.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 04