

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE HELICASA WRN

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

[0001] Esta invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la helicasa del síndrome de Werner (helicasa WRN), composiciones farmacéuticas que comprenden dichos inhibidores y procedimientos de tratamiento usando dichos inhibidores.

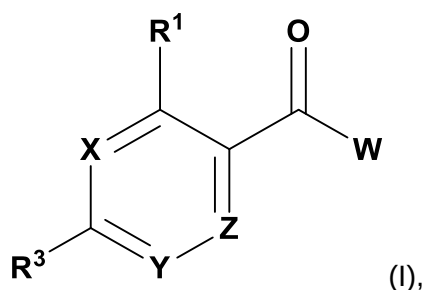
ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

[0002] Las helicasas RECQ son ATPasas dependientes de ADN que desenrollan el ADN de 3' a 5'. Tres helicasas RECQ, BLM, Werner (WRN) y RECQL4, causan síndromes en humanos que se superponen, pero también tienen síntomas característicos, cuando su expresión se altera o se pierde (de Renty C, Ellis N A. Ageing Res Rev 2017; 33:36-51). Múltiples grupos en 2019 identificaron independientemente a WRN como una posible diana letal sintética para el cáncer que expresa altos niveles de inestabilidad microsatelital (cáncer MSI-H) (Chan, E.M. et al., Nature 2019, 568, 551-556; Behan, F.M. et al., Nature 2019, 568, 511–516; Lieb et al. eLife 2019, 8, e43333). Hay pocos reportes que describen la identificación de moléculas pequeñas que inhiben la actividad de la helicasa WRN con un mecanismo desconocido (Aggarwal et al., Cancer Res. 2013, 73, 5497; Aggarwal et al., PNAS 2011, 108, 4, 1525-1530; Sommers et al., PLoS ONE 2019, 14(1), e0210525).

[0003] Por lo tanto existe la necesidad de proporcionar inhibidores de helicasa WRN novedosos para el tratamiento del cáncer MSI-H.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

[0004] Algunos modos de realización descritos en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es CR² o N;

Y es CR⁴ o N;

Z es CR⁵ o N;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

con la condición de que X, Y y Z no sean N simultáneamente;

R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

o R¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R² es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o halo;

R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido);

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, ciano o halo,

o R⁴ conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Z forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

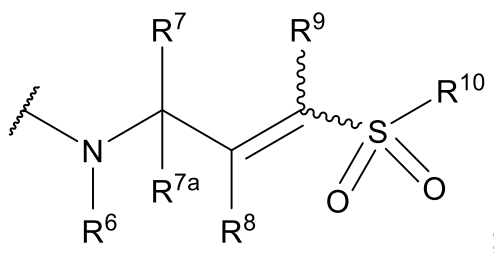
o R³ y R⁴ tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₄-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, -NR₂ o -N(R)-C(=O)-(alquilo C₁-C₆);

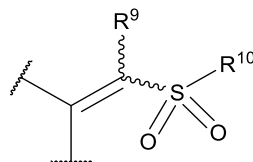
cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

W es W¹, W², W³, W⁴ o W⁵;

W¹ es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que  puede existir como

un isómero geométrico (Z) o (E) en el que  indica el punto de unión;

R⁶ es H;

R⁷ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} es H o deuterio;

R⁸ es H;

R⁹ es H; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

o R⁶ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁷ y R^{7a} con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

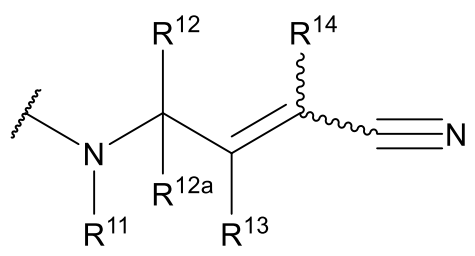
o R⁶ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁷, R^{7a}, y R⁸ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico o pirrolodínico;

o R⁶ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁷, R^{7a}, R⁸, y R⁹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo dihidropirrolilo;

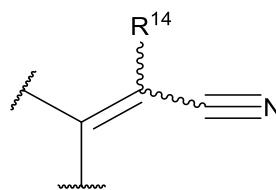
o R⁷, R^{7a}, R⁸, R⁹, y R¹⁰ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo de 1,1-dióxido de 2,3-dihidrotiofeno; o

R⁸, R⁹, y R¹⁰ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo de 1,1-dióxido-2H-tietilo;

W² es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que puede existir

como un isómero geométrico (Z) o (E), en el que  indica el punto de unión;

R^{11} es H;

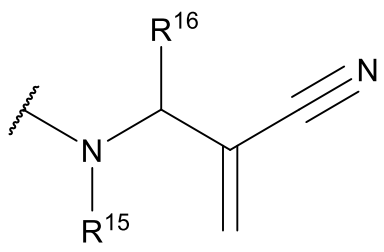
R^{12} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

R^{12a} es H; y

R^{13} y R^{14} son cada uno H;

o R^{11} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^{12} , R^{12a} , y R^{13} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico opcionalmente sustituido;

W^3 es:



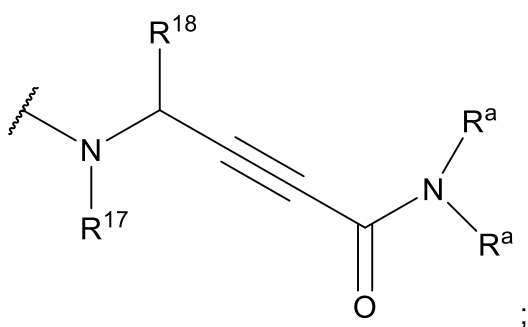
en el que:

 indica el punto de unión;

R^{15} es H;

R^{16} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido;

W^4 es:



en el que:

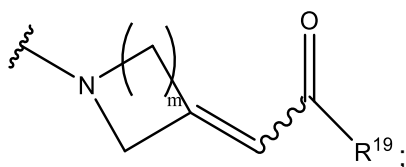
indica el punto de unión;

R¹⁷ es H;

R¹⁸ es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

cada Ra es independientemente alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

W⁵ es:



en el que:

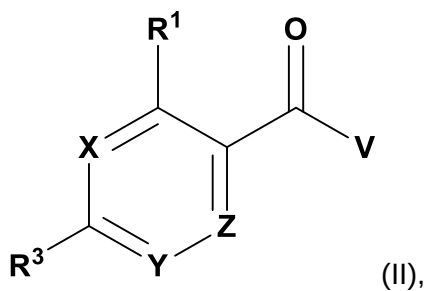
el enlace representado por indica que puede

existir como un isómero geométrico (Z) o (E), y en el que indica el punto de unión;

m es 1, 2 o 3; y

R¹⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y -O-(alquilo C₁-C₆).

[0005] Algunos modos de realización descritos en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es CR² o N;

Y es CR⁴ o N;

Z es CR⁵ o N;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

con la condición de que X, Y y Z no sean N simultáneamente;

R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

o R¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R² es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o halo;

R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido);

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, ciano o halo;

o R⁴ conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Z forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

o R³ y R⁴ tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos y R³ tomado forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, -NR₂ o -N(R)-C(=O)-(alquilo C₁-C₆);

cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

V comprende un electrófilo que reacciona y forma un enlace covalente con el átomo de azufre en la cisteína 727 como se expone en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma.

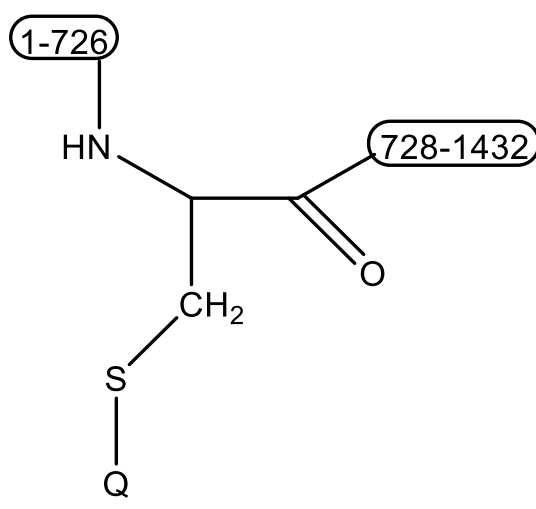
[0006] Algunos modos de realización descritos en el presente documento también proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) (o cualquiera de los modos de realización de las mismas descritos en el presente documento), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0007] Algunos modos de realización descritos en el presente documento también proporcionan un procedimiento para tratar una enfermedad (tal como una enfermedad proliferativa, por ejemplo, cáncer) en un paciente cuyo procedimiento comprende administrar al paciente que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) (o cualquiera de los modos de realización de las mismas descritos en el presente documento), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0008] Algunos modos de realización descritos en el presente documento también proporcionan un procedimiento para inhibir la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita dicha inhibición, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) (o cualquiera de los modos de realización de las mismas descritos en el presente documento), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009] Algunos modos de realización descritos en el presente documento también proporcionan un procedimiento para inhibir la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) que comprende realizar una modificación covalente no natural en la cisteína 727 como se expone en la SEQ ID NO: 1 o la variante de la misma, la modificación es el resultado de una reacción de formación de enlace entre un electrófilo y la cisteína 727 como se expone en la SEQ ID NO:1 o una variante de la misma, en la que un átomo de azufre en el residuo de cisteína experimenta una reacción con el electrófilo.

[0010] Algunos modos de realización descritos en el presente documento también proporcionan una proteína helicasa WRN modificada que comprende un fragmento de molécula pequeña no natural que tiene un enlace covalente con la cisteína 727 de la proteína helicasa WRN, en el que la proteína helicasa WRN modificada comprende la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma como se expone en el presente documento y tiene la estructura de fórmula (III):



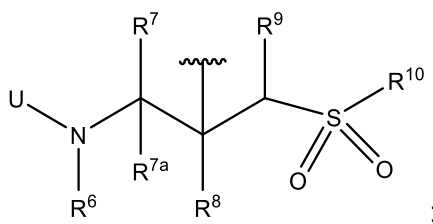
en el que:

S es el átomo de azufre de la cisteína 727 en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma;

(1-726) y (728-1432) representan las posiciones de aminoácidos 1-726 y 728-1432 respectivamente de la SEQ ID NO: 1 o la variante de la misma; y

Q es Q¹, Q², Q³, Q⁴ o Q⁵; en el que:

Q¹ es:



en el que:

indica el punto de unión;

R⁶ es H;

R⁷ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} es H o deuterio;

R⁸ es H;

R⁹ es H; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

o R⁶ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁷ y R^{7a} con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

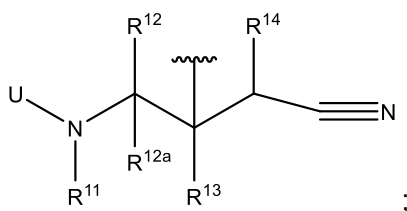
o R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 , R^{7a} , y R^8 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidinilo o pirrolodinilo;

o R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 , R^{7a} , R^8 , y R^9 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo dihidropirrolilo;

o R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 , y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un 1,1-dióxido de 2,3-dihidrotiofeno;

o R^8 , R^9 , y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo de 1,1-dióxido-2H-tietilo;

Q^2 es:



en el que:

— indicates the point of union;

R^{11} es H;

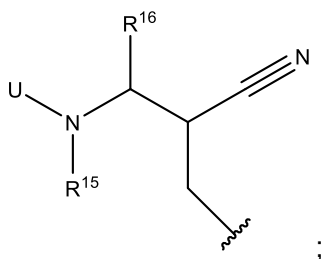
R^{12} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

R^{12a} es H; y

R^{13} y R^{14} son cada uno H;

o R^{11} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^{12} , R^{12a} , y R^{13} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidinilo opcionalmente sustituido;

Q^3 es:



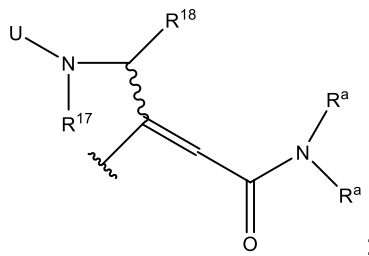
en el que:

— indicates the point of union;

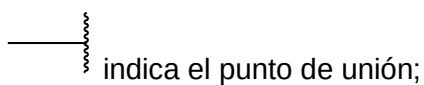
R^{15} es H; y

R^{16} es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido;

Q^4 es:



en el que:

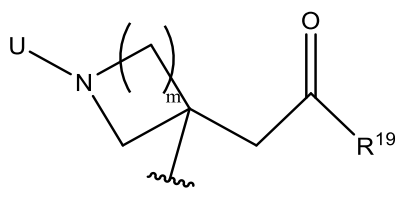


R^{17} es H;

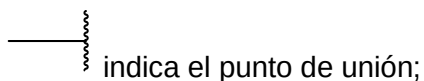
R^{18} es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

cada R^a es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

Q^5 es:



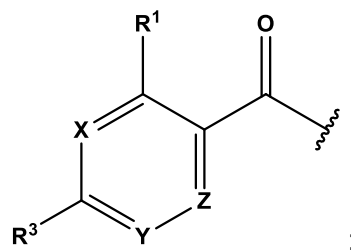
en el que:



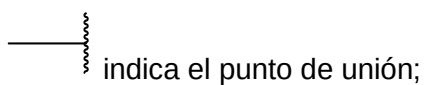
m es 1, 2 o 3; y

R^{19} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y -O-(alquilo C_1-C_6); y

U es:



en el que:



X es CR^2 o N;

Y es CR^4 o N;

Z es CR⁵ o N;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

con la condición de que X, Y y Z no sean N simultáneamente;

R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

o R¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R² es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o halo;

R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido);

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, ciano o halo,

o R⁴ conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Z forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

o R³ y R⁴ tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₄-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, -NR₂ o -N(R)-C(=O)-(alquilo C₁-C₆); y

cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

[0011] Aspectos y ventajas adicionales de la presente divulgación quedarán fácilmente evidentes para los expertos en esta técnica a partir de la siguiente descripción detallada, en la que solo se muestran y describen los modos de realización ilustrativos de la presente

divulgación. Como se percatarán, la presente divulgación es capaz de modos de realización adicionales y diferentes, y sus diversos detalles son capaces de modificaciones en diversos sentidos evidentes, todo sin apartarse de la divulgación. En consecuencia, los dibujos y la descripción se deben considerar de naturaleza ilustrativa, y no restrictiva.

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

[0012] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento como referencia en la misma medida como si cada publicación, patente o solicitud de patente individual estuviera específicamente e individualmente indicada para incorporarse como referencia. En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patente incorporadas como referencia contradigan la divulgación contenida en la memoria descriptiva, se pretende que la memoria descriptiva prevalezca y/o tenga precedencia sobre cualquiera de dichos materiales contradictorios.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

Definiciones

[0013] A menos que se indique de otro modo, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se definen para los propósitos de esta solicitud y tienen el siguiente significado. Todos los términos técnicos y científicos sin definir usados en esta solicitud tienen el significado que entienden comúnmente los expertos en la técnica a la que pertenece esta divulgación.

[0014] Como se usa en el presente documento, “un” o “una” entidad se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto a menos que se establezca de otro modo. Como tales, los términos “un” (o “una”), “uno o más” y “al menos uno” se pueden usar de manera intercambiable en el presente documento.

[0015] “Paciente” incluye tanto seres humanos como animales. “Paciente” y “sujeto” se usan de manera intercambiable en el presente documento.

[0016] Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende englobar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, “alquilo C₁₋₆” (o alquilo “C₁-C₆”) pretende englobar, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ y C₅₋₆.

[0017] “Alquilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (“alquilo C₁₋₂₀”). En algunos

modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 15 átomos de carbono (“alquilo C_{1-15} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 14 átomos de carbono (“alquilo C_{1-14} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 13 átomos de carbono (“alquilo C_{1-13} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono (“alquilo C_{1-12} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 11 átomos de carbono (“alquilo C_{1-11} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono (“alquilo C_{1-10} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono (“alquilo C_{1-9} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono (“alquilo C_{1-8} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono (“alquilo C_{1-7} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo C_{1-6} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono (“alquilo C_{1-5} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo C_{1-4} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono (“alquilo C_{1-3} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono (“alquilo C_{1-2} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono (“alquilo C_1 ”). En algunos modos de realización, un grupo alquilo tiene 2 a 6 átomos de carbono (“alquilo C_{2-6} ”). Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} incluyen metilo (C_1), etilo (C_2), n-propilo (C_3), isopropilo (C_3), n-butilo (C_4), terc-butilo (C_4), sec-butilo (C_4), iso-butilo (C_4), n-pentilo (C_5), 3-pentilo (C_5), amilo (C_5), neopentilo (C_5), 3-metil-2-butanilo (C_5), amilo terciario (C_5) y n-hexilo (C_6). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C_7), n-octilo (C_8) y similares.

[0018] “Alquenilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y 1, 2, 3, o 4 enlaces dobles carbono-carbono (“alquenilo C_{2-10} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono (“alquenilo C_{2-9} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono (“alquenilo C_{2-8} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono (“alquenilo C_{2-7} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alquenilo C_{2-6} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono (“alquenilo C_{2-5} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono (“alquenilo C_{2-4} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono (“alquenilo C_{2-3} ”). En algunos modos de realización, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono (“alquenilo C_2 ”). El uno o más enlaces dobles carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales

(tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alqueno C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alqueno C₂₋₆ incluyen los grupos alqueno C₂₋₄ mencionados anteriormente así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Ejemplos adicionales de alqueno incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈) y similares.

[0019] “Alquinilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 enlaces triples) (“alquinilo C₂₋₁₀”). En algunos modos de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono (“alquinilo C₂₋₉”). En algunos modos de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono (“alquinilo C₂₋₈”). En algunos modos de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono (“alquinilo C₂₋₇”). En algunos modos de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono (“alquinilo C₂₋₆”). En algunos modos de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono (“alquinilo C₂₋₅”). En algunos modos de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono (“alquinilo C₂₋₄”). En algunos modos de realización, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono (“alquinilo C₂₋₃”). En algunos modos de realización, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono (“alquinilo C₂”). El uno o más enlaces triples carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ incluyen, sin limitación, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alqueno C₂₋₆ incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ mencionados anteriormente así como pentenilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈) y similares.

[0020] “Carbociclilo”, “cicloalquilo” o “carbocíclico” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C₃₋₁₄”) y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C₃₋₁₀”). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C₃₋₈”). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C₃₋₇”). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C₃₋₆”). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C₄₋₆”). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo

C₅₋₆”). En algunos modos de realización, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo (“carbociclilo C₅₋₁₀”). Los grupos carbociclilo C₃₋₆ ilustrativos incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₈ ilustrativos incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₆ mencionados anteriormente así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈) y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₁₀ ilustrativos incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₈ mencionados anteriormente así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinados modos de realización, el grupo carbociclilo es monocíclico (“carbociclilo monocíclico”) o policíclico (por ejemplo, que contiene un sistema de anillo condensado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico (“carbociclilo bicíclico”) o sistema tricíclico (“carbociclilo tricíclico”)) y puede ser saturado o puede contener uno o más enlaces carbono-carbono dobles o triples. “Carbociclilo” también incluye sistemas de anillo en los que el anillo carbociclilo, como se define anteriormente, se condensa con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo carbociclilo, y en dichos casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclico.

[0021] En algunos modos de realización, “carbociclilo” es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C₃₋₁₄”). En algunos modos de realización, “carbociclilo” es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C₃₋₁₀”). En algunos modos de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C₃₋₈”). En algunos modos de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C₃₋₆”). En algunos modos de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C₄₋₆”). En algunos modos de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C₅₋₆”). En algunos modos de realización, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C₅₋₁₀”). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₅). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ mencionados anteriormente así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los

grupos cicloalquilo C_{3-6} mencionados anteriormente así como cicloheptilo (C_7) y ciclooctilo (C_8).

[0022] “Cicloalquenilo” se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo (“cicloalquilo C_{3-14} ”) y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático, en el que al menos 2 átomos de carbono tienen un enlace doble carbono-carbono. En algunos modos de realización, el grupo cicloalquenilo tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo y al menos un enlace doble. En algunos modos de realización, el grupo cicloalquenilo tiene de 3 a 10 átomos en el anillo y al menos un enlace doble. En algunos modos de realización, el grupo cicloalquenilo tiene de 3 a 6 átomos en el anillo y al menos un enlace doble. En algunos modos de realización, el cicloalquenilo tiene dos compuestos dobles.

[0023] “Heterociclilo” o “heterocíclico” se refiere a un grupo o radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclilo de 3–14 miembros”). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según la valencia lo permita. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico (“heterociclilo monocíclico”) o policíclico (por ejemplo, un sistema de anillo condensado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico (“heterociclilo bicíclico”) o sistema tricíclico (“heterociclilo tricíclico”)), y puede ser saturado o puede contener uno o más enlaces carbono-carbono dobles o triples. Los sistemas de anillo policíclico heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. “Heterociclilo” también incluye sistemas de anillo en el que el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, se condensa con uno o más grupos carbociclilo en los que el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillo en los que el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, se condensa con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión está en el anillo heterociclilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heterociclilo.

[0024] En algunos modos de realización, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5–10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre (“heterociclilo de 5–10 miembros”). En algunos modos de realización, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo, en el que cada

heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre (“heterociclilo de 5-8 miembros”). En algunos modos de realización, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre (“heterociclilo de 5-6 miembros”). En algunos modos de realización, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos modos de realización, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos modos de realización, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0025] Los grupos heterociclilo de 3 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo y tiiranilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetanilo y tietanilo. Los ilustrativos grupos heterociclilo de 5 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolilo-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxatolanilo y ditiolanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropirano, dihidropiridinilo y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo y dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinano. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftiridinilo, octahidropirrol[3,2-b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-

b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo y similares.

[0026] “Arilo” se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones pi compartidos en una distribución cíclica) que tiene 6–14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático (“arilo C_{6-14} ”). En algunos modos de realización, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo (“arilo C_6 ”; por ejemplo, fenilo). En algunos modos de realización, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo (“arilo C_{10} ”; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo (α -naftilo) y 2-naftilo (β -naftilo)). En algunos modos de realización, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en el anillo (“arilo C_{14} ”; por ejemplo, antracilo). “Arilo” también incluye sistemas de anillo en el que el anillo arilo, como se define anteriormente, se condensa con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en el que el radical o punto de unión está en el anillo arilo, y en dichos casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillo arilo.

[0027] “Heteroarilo” se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o policíclico de 5–14 miembros (por ejemplo, bicíclico, tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones pi compartidos en una distribución cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5–14 miembros”). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según la valencia lo permita. Los sistemas de anillo policíclico heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. “Heteroarilo” incluye sistemas de anillo en los que el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, se condensa con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heteroarilo. El término “heteroarilo” también incluye sistemas de anillo en los que el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, se condensa con uno o más arilo grupos en los que el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo policíclico (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión

puede estar en cualquier anillo, es decir, el anillo portador de un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

[0028] En algunos modos de realización, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5–10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5–10 miembros”). En algunos modos de realización, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5-8 miembros”). En algunos modos de realización, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1–4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heteroarilo de 5-6 miembros”). En algunos modos de realización, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1–3 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos modos de realización, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos modos de realización, el heteroarilo de 5–6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0029] Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 3 o 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de 7 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo,

bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Los grupos heteroarilo tricíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, fenantridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y fenazinilo.

[0030] “Saturado” se refiere a un resto de anillo que no contiene un enlace doble o triple, es decir, el anillo contiene enlaces simples en su totalidad.

[0031] Los grupos alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos. “Opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no sustituido. En general, el término “sustituido” significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo se reemplaza con un sustituyente que no es hidrógeno y que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta transformación espontáneamente tal como por transposición, ciclación, eliminación u otra reacción. Los heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o sustituyentes que no son hidrógeno que satisfacen las valencias de los heteroátomos y da como resultado la formación de un compuesto estable.

[0032] Los sustituyentes ilustrativos que no son hidrógeno se pueden seleccionar del grupo que consiste en halógeno $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-14} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} , o dos hidrógenos germinales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo $=\text{O}$;

[0033] cada caso de R^{aa} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-14} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

[0034] cada caso de R^{bb} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SOR^{aa}$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-14} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ;

[0035] cada caso de R^{cc} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-14} , heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3 a 14 miembros o heteroarilo de 5 a 14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} ; y

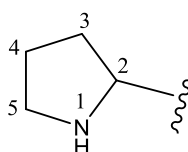
[0036] cada caso de R^{dd} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste en halógeno $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-Oalquilo C_{1-6}$, $-ON(alquilo C_{1-6})_2$, $-N(alquilo C_{1-6})_2$, $-N(Oalquilo C_{1-6})(alquilo C_{1-6})$, $-N(OH)(alquilo C_{1-6})$, $-NH(OH)$, $-SH$, $-Salquilo C_{1-6}$, $-C(=O)(alquilo C_{1-6})$, $-CO_2H$, $-CO_2(alquilo C_{1-6})$, $-OC(=O)(alquilo C_{1-6})$, $-OCO_2(alquilo C_{1-6})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(alquilo C_{1-6})_2$, $-OC(=O)NH(alquilo C_{1-6})$, $-NHC(=O)(alquilo C_{1-6})$, $-N(alquilo C_{1-6})C(=O)(alquilo C_{1-6})$, $-NHCO_2(alquilo C_{1-6})$, $-NHC(=O)N(alquilo C_{1-6})_2$, $-NHC(=O)NH(alquilo C_{1-6})$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(alquilo C_{1-6})$, $-OC(=NH)(alquilo C_{1-6})$, $-OC(=NH)Oalquilo C_{1-6}$, $-C(=NH)N(alquilo C_{1-6})_2$, $-C(=NH)NH(alquilo C_{1-6})$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(alquilo C_{1-6})_2$, $-OC(NH)NH(alquilo C_{1-6})$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(alquilo C_{1-6})_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHCO_2(alquilo C_{1-6})$, $-SO_2N(alquilo C_{1-6})_2$, $-SO_2NH(alquilo C_{1-6})$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2alquilo C_{1-6}$, $-B(OH)_2$, $-B(Oalquilo C_{1-6})_2$, alquilo C_{1-6} , perhaloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros; o dos sustituyentes R^{dd} germinales en un átomo de carbono se pueden unir para formar $=O$.

[0037] En modos de realización preferentes, los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste en halógeno ciano, hidroxilo, amino, deuterio, $-Oalquilo C_{1-6}$, arilo, oxo, $-Salquilo C_{1-6}$, $-N(alquilo C_{1-6})_2$, $-O(arilo)$, alquilo C_{1-6} , $-Oalquilo C_{1-6}$ sustituido con halógeno y cicloalquilo C_{1-6} . En modos de realización más preferentes, los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste en fluoro, cloro, trifluorometilo, ciano, hidroxilo, amino, deuterio, metoxi, metilo, etilo, fenilo, oxo, metilsulfanilo, dimetilamino, fenoxi, terc-butoxi, ciclopropoxi, difluorometoxi, ciclopropilo y

ciclohexilo. En modos de realización preferentes, los sustituyentes opcionales se seleccionan del grupo que consiste en fluoro, trifluormetilo, hidroxilo, deutorio, metilo, fenilo y ciclopropilo.

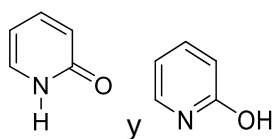
[0038] “Halo” o “halógeno” se refiere a flúor (fluoro, –F), cloro (cloro, –Cl), bromo (bromo, –Br) o yodo (yodo, –I).

[0039] Cabe destacar que en los sistemas de anillo que contienen heteroátomos descritos en el presente documento, no hay grupos hidroxilo en los átomos de carbono adyacentes a un N, O o S, así como no hay grupos N o S en el carbono adyacente a otro heteroátomo. Por tanto, por ejemplo, en el anillo:



no hay -OH unido directamente a los carbonos marcados como 2 y 5.

[0040] Cabe destacar además que las formas tautoméricas tales como, por ejemplo, los restos:



se consideran equivalentes a menos que se especifique de otro modo.

[0041] Como se usa en el presente documento, el término “composición” pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0042] “Electrófilo” es una especie química que forma enlaces con nucleófilos al aceptar un par de electrones. Dichos electrófilos intervienen a menudo en reacciones de adición de Michael que involucran la adición nucleofílica de un nucleófilo a un compuesto carbonilo α,β -insaturado que contiene un grupo aceptor de electrones. Pertenece a la clase más grande de adiciones de conjugados y se usa ampliamente para la formación suave de enlaces C–C. El término “resto aceptor de Michael” se refiere a un grupo funcional que puede participar en una reacción de Michael, en el que se forma un nuevo enlace covalente entre una porción del resto aceptor de Michael y el resto donante. El resto aceptor de Michael es un electrófilo y el “resto donante” es un nucleófilo.

[0043] “Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende describir una cantidad de compuesto o una composición descrita en el presente documento que es eficaz

en la inhibición de la enzima, enfermedades o afecciones señaladas anteriormente, y por tanto producen el efecto terapéutico, paliativo, inhibidor y/o preventivo deseado.

[0044] “Sal” incluye todas y cada una de las sales. “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que son, dentro del alcance del criterio médico acertado, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, indebidas y que están acordes con una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1–19. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros procedimientos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen: sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2–hidroxi–etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2–naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p–toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(C_{1-4} \text{alquilo})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponda, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0045] “Solvato” incluye todos y cada uno de los solvatos. Como se usa en el presente documento, el término “solvato farmacéuticamente aceptable”, es un solvato formado por la asociación de una o más moléculas de disolvente con una o más moléculas de un compuesto como se divulga en el presente documento. El término solvato incluye hidratos

(donde la molécula de disolvente es agua) (por ejemplo, hemi-hidrato, mono-hidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

[0046] “Inestabilidad microsatelital” o “MSI” como se usa en el presente documento, se define como alteraciones en las longitudes de los microsatélites debido a delección o inserción de unidades repetidas para producir alelos de longitudes nuevas en el ADN tumoral en comparación con el ADN normal/de la línea germinal del mismo individuo. Un tumor que tiene un fenotipo de “MSI-Alta” (MSI-H) es un tumor que tiene un cambio en la longitud de la secuencia de ADN en al menos dos de los loci de microsatélites mononucleótido o dinucleótido evaluados (por ejemplo, BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 y D17S250). Los procedimientos para identificar el estado del tumor MSI-H se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el estado de MSI. Los marcadores mononucleótido o dinucleótido usados para la caracterización del estado de MSI incluyen, pero no se limitan a, BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 y D17S250; también conocido como el panel Bethesda.

[0047] Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos, y por tanto pueden existir en diversas formas estereoisoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o puede estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluyen mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómero. De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold Prelog, el átomo de carbono asimétrico (átomo de carbono quiral) puede ser de la configuración “R” o “S”. Los isómeros se pueden aislar a partir de mezclas mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, que incluyen cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) quiral. Los compuestos descritos en el presente documento can pueden estar en forma de isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros, y de forma alternativa, como mezclas de diversos isómeros.

[0048] A menos que se establezca de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, el reemplazo de ^{19}F con ^{18}F , el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C - o ^{14}C , y/o el reemplazo de un átomo de oxígeno con ^{18}O , están dentro del alcance de la divulgación. Otros ejemplos de isótopos incluyen ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I .

Los compuestos con dichos átomos enriquecidos isotópicamente son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

[0049] Determinados compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución en tejidos de sustratos y/o compuestos. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) se prefieren en particular por su facilidad de preparación y detectabilidad. Determinados compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) pueden ser útiles para propósitos de imágenes médicas, por ejemplo, aquellos marcados con isótopos emisores de positrones como ^{11}C o ^{18}F pueden ser útiles para la aplicación en tomografía de emisión de positrones (PET) y aquellos marcados con isótopos emisores de rayos gamma como ^{123}I pueden ser útiles para la aplicación en tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT). Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, (es decir, ^2H), puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultante de una mayor estabilidad metabólica, (por ejemplo, incremento de la semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación) y, por lo tanto, pueden ser preferentes en algunas circunstancias. Adicionalmente, la sustitución isotópica en un sitio donde se produce epimerización puede ser lenta o reducir el proceso de epimerización y de este modo retener la forma más activa o eficaz del compuesto durante un periodo de tiempo más largo. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), en particular aquellos que contienen isótopos con semividas más largas ($t_{1/2} > 1$ día), en general se pueden preparar siguiendo los procedimientos análogos a los divulgados en los esquemas y/o en los Ejemplos en el presente documento a continuación, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente apropiado por un reactivo no marcado isotópicamente.

[0050] La presente invención proporciona una serie de inhibidores de WRN potentes y selectivos que interactúan con la cisteína 727 (C727) de WRN por medio de unión covalente irreversible de grupos electrofílicos. En un modo de realización, estos inhibidores exhibieron una potente inhibición de helicasa, reducción de la viabilidad solo en líneas celulares con MSI no en líneas celulares MSS e inhibición completa del crecimiento tumoral de modelos de ratón de xenoinjerto con líneas celulares con MSI. En un modo de realización, la cooperatividad del ATP de estos inhibidores (la potencia mejora en presencia de ATP o ADP: es decir, ensayo celular o lisado complementado con ATP) que es un rasgo característico sorprendente e inesperado de estos compuestos.

[0051] Los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en combinación con uno o más agentes terapéuticos y/o profilácticos adicionales (ver a continuación "Politerapias").

[0052] En otros modos de realización, en el presente documento se divulgan procedimientos para inhibir una helicasa WRN. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar un compuesto divulgado en el presente documento. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar ATP. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar un compuesto divulgado en el presente documento y ATP. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar ADP. En algunos modos de realización, el procedimiento incluye administrar un compuesto divulgado en el presente documento y ADP. La administración puede ser *in vivo*. Por ejemplo, la helicasa WRN se puede inhibir *in vivo*. La administración puede ser a un sujeto. La administración puede ser a una célula. La administración puede ser *in vitro*. Por ejemplo, la helicasa WRN se puede inhibir *in vitro*.

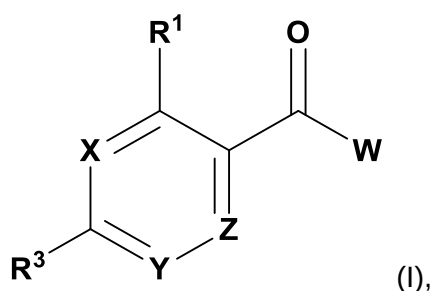
[0053] En el presente documento, en algunos modos de realización, se divulgan procedimientos para realizar un ensayo de actividad de helicasa WRN. Algunos modos de realización incluyen procedimientos para medir una actividad de helicasa WRN. El procedimiento puede incluir poner en contacto una helicasa WRN con un sustrato de helicasa WRN. El procedimiento puede incluir administrar un sustrato de helicasa WRN. El procedimiento puede incluir poner en contacto una helicasa WRN con ATP. El procedimiento puede incluir administrar ATP. El procedimiento puede incluir administrar un sustrato de helicasa WRN y ATP. El procedimiento puede incluir poner en contacto una helicasa WRN con ADP. El procedimiento puede incluir administrar ADP. El procedimiento puede incluir administrar un sustrato de helicasa WRN y ADP. La administración puede ser *in vivo*. Por ejemplo, el ensayo de actividad de helicasa WRN se puede realizar en células cultivadas. La administración puede ser a una célula. La administración puede ser *in vitro*. Por ejemplo, el ensayo de actividad de helicasa WRN se puede realizar *in vitro*. En algunos modos de realización, la medición se realiza después de la administración de ADP. En algunos modos de realización, la medición se realiza después de la administración de ATP.

Modos de realización

[0054] Los ejemplos de modos de realización de la presente solicitud incluyen los siguientes:

[0055] Modo de realización 1

[0056] Un compuesto de fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es CR² o N;

Y es CR⁴ o N;

Z es CR⁵ o N;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

con la condición de que X, Y y Z no sean N simultáneamente;

R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

o R¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R² es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o halo;

R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido);

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, ciano o halo;

o R⁴ conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Z forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

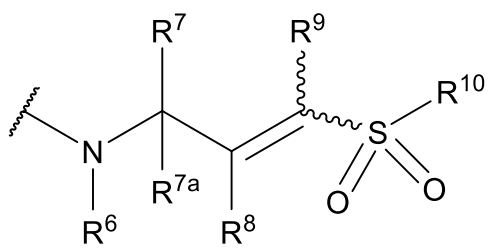
o R^3 y R^4 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6 , $-NR_2$ o $-N(R)-C(=O)-$ (alquilo C_1-C_6);

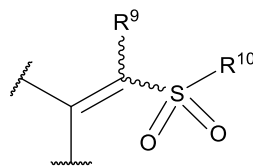
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

W es W^1 , W^2 , W^3 , W^4 o W^5 ;

W^1 es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que  puede existir como

un isómero geométrico (Z) o (E) en el que  indica el punto de unión;

R^6 es H;

R^7 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} es H o deuterio;

R^8 es H;

R^9 es H; y

R^{10} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido; o

R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 y R^{7a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

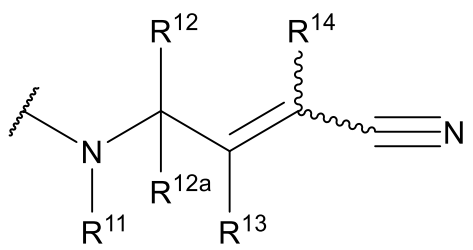
o R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 , R^{7a} , y R^8 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico o pirrolodínico;

o R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 , R^{7a} , R^8 , y R^9 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo dihidropirrolilo; o

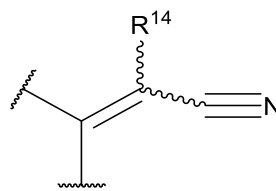
R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un 1,1-dióxido de 2,3-dihidrotiofeno;

o R^8 , R^9 , y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo de 1,1-dióxido-2H-tietilo;

W^2 es:



en el que:



los enlaces representados por indican que puede existir

como un isómero geométrico (Z) o (E), en el que indica el punto de unión;

R^{11} es H;

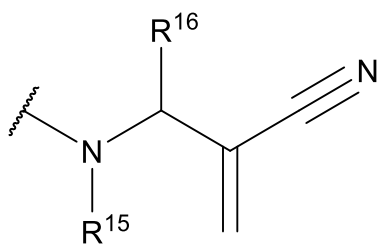
R^{12} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

R^{12a} es H; y

R^{13} y R^{14} son cada uno H;

o R^{11} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^{12} , R^{12a} , y R^{13} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico opcionalmente sustituido;

W^3 es:



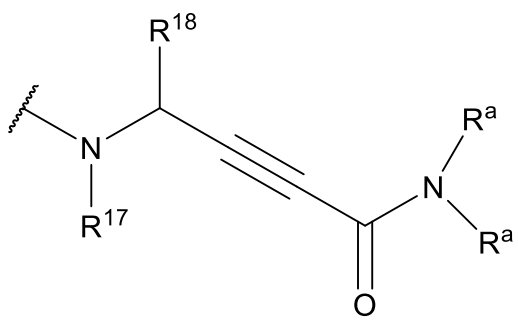
en el que:

 indica el punto de unión;

R^{15} es H;

R^{16} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido;

W^4 es:



en el que:

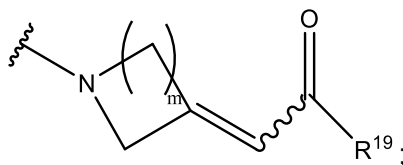
 indica el punto de unión;

R^{17} es H;

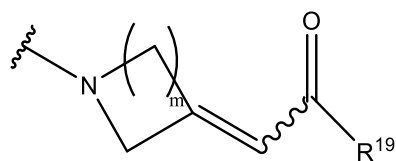
R^{18} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

cada R^a es independientemente alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

W^5 es:



en el que:



el enlace representado por  indica que

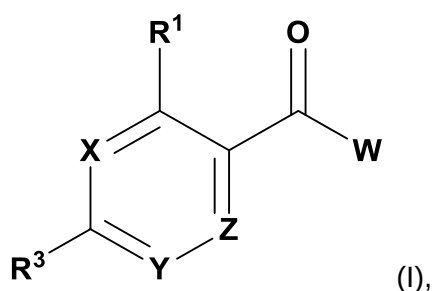
existir como un isómero geométrico (Z) o (E), y en el que  indica el punto de unión;

m es 1, 2 o 3; y

R^{19} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 y -O-(alquilo C_1 - C_6).

[0057] Modo de realización 1ª

[0058] Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es CR² o N;

Y es CR⁴ o N;

Z es CR⁵ o N;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

con la condición de que X, Y y Z no sean N simultáneamente;

R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

o R¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R² es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o halo;

R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido);

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, ciano o halo;

o R⁴ conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Z forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

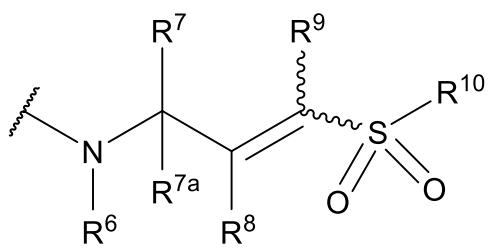
o R³ y R⁴ tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₄-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, -NR₂ o -N(R)-C(=O)-(alquilo C₁-C₆);

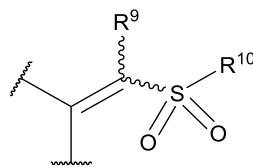
cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

W es W^1, W^2, W^3, W^4 o W^5 ;

W^1 es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que  puede existir como

un isómero geométrico (Z) o (E) en el que  indica el punto de unión;

 R^6 es H ;

R⁷ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} es H o deuterio:

 R^8 es H ; R^9 es H ; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido; o

R⁶ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁷ y R^{7a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

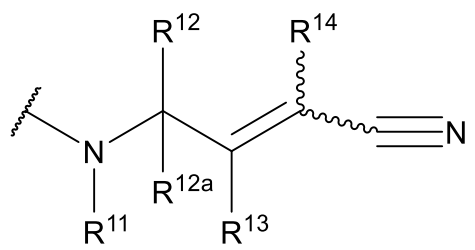
o R⁶ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁷, R^{7a}, y R⁸ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico o pirrolodínico;

o R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 , R^{7a} , R^8 , y R^9 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo dihidropirrolilo; o

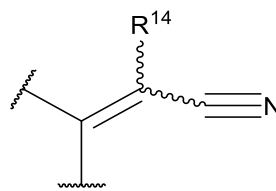
R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un 1,1-dióxido de 2,3-dihidrotiofeno;

o R^8 , R^9 , y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo de 1,1-dióxido-2H-tietilo;

W^2 es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que puede existir

como un isómero geométrico (Z) o (E), en el que  indica el punto de unión;

R^{11} es H;

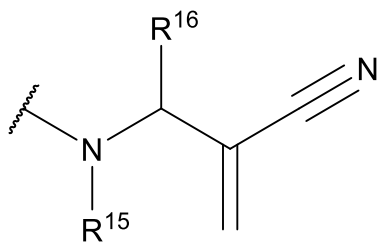
R^{12} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

R^{12a} es H; y

R^{13} y R^{14} son cada uno H;

o R^{11} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^{12} , R^{12a} , y R^{13} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico opcionalmente sustituido;

W^3 es:



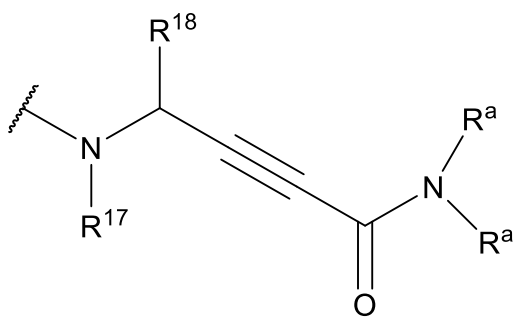
en el que:

 indica el punto de unión;

R^{15} es H;

R^{16} es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido;

W^4 es:



en el que:

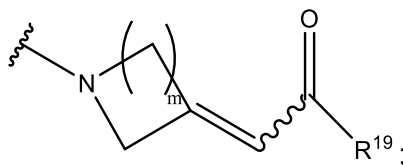
 indica el punto de unión;

R^{17} es H;

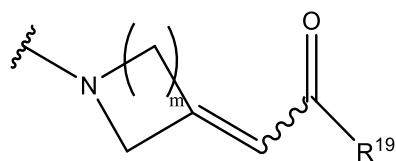
R^{18} es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

cada R^a es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

W^5 es:



en el que:



el enlace representado por  indica que

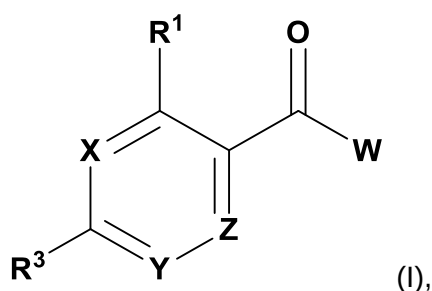
existir como un isómero geométrico (Z) o (E), y en el que  indica el punto de unión;

m es 1, 2 o 3; y

[0059] R^{19} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y -O-(alquilo C_1-C_6).

[0060] Modo de realización 1B

[0061] Un compuesto de fórmula (I):



en el que:

X es CR² o N;

Y es CR⁴ o N;

Z es CR⁵ o N;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

con la condición de que X, Y y Z no sean N simultáneamente;

R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

o R¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R² es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o halo;

R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido);

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, ciano o halo;

o R⁴ conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Z forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

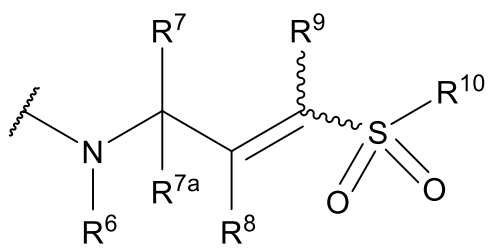
o R^3 y R^4 tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C_4-C_8 opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6 , $-NR_2$ o $-N(R)-C(=O)-$ (alquilo C_1-C_6);

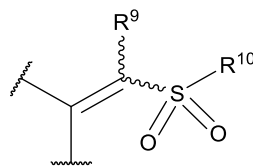
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

W es W^1 , W^2 , W^3 , W^4 o W^5 ;

W^1 es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que  puede existir como

un isómero geométrico (Z) o (E) en el que  indica el punto de unión;

R^6 es H;

R^7 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} es H o deuterio;

R^8 es H;

R^9 es H; y

R^{10} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido; o

R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 y R^{7a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

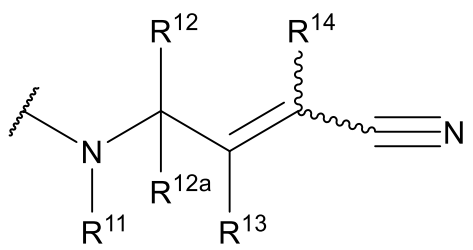
o R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 , R^{7a} , y R^8 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico o pirrolodínico;

o R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 , R^{7a} , R^8 , y R^9 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo dihidropirrolilo; o

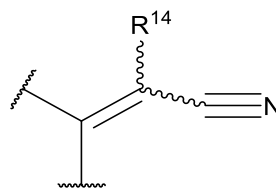
R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un 1,1-dióxido de 2,3-dihidrotiofeno;

o R^8 , R^9 , y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo de 1,1-dióxido-2H-tietilo;

W^2 es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que puede existir

como un isómero geométrico (Z) o (E), en el que  indica el punto de unión;

R^{11} es H;

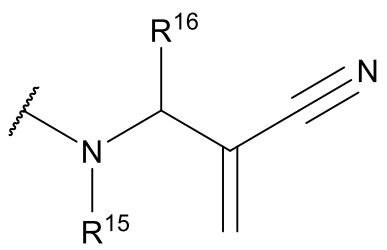
R^{12} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

R^{12a} es H; y

R^{13} y R^{14} son cada uno H;

o R^{11} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^{12} , R^{12a} , y R^{13} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico opcionalmente sustituido;

W^3 es:



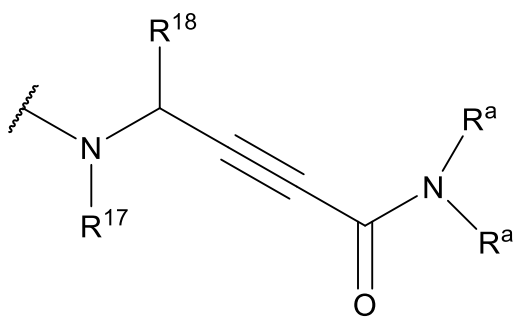
en el que:

 indica el punto de unión;

R^{15} es H;

R^{16} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido;

W^4 es:



en el que:

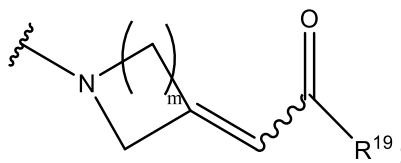
 indica el punto de unión;

R^{17} es H;

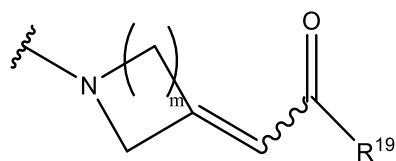
R^{18} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

cada R^a es independientemente alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

W^5 es:



en el que:



el enlace representado por  indica que

existir como un isómero geométrico (Z) o (E), y en el que  indica el punto de unión;

m es 1, 2 o 3; y

R^{19} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 y -O-(alquilo C_1 - C_6).

[0062] Modo de realización 2

[0063] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

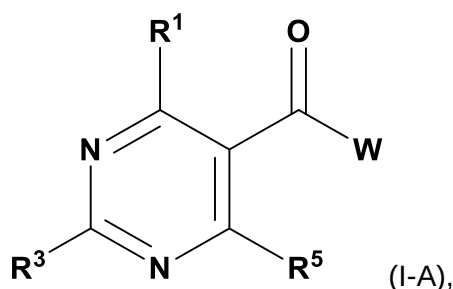
X es N;

Y es N; y

Z es CR⁵;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

[0064] En otras palabras, cuando X es N, Y es N y Z es CR⁵, la fórmula (I) está representada por la fórmula (IA):



en el que R¹, R³, R⁵ y W son como se define para la fórmula (I).

[0065] Modo de realización 2.1

[0066] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es N;

Y es N;

Z es CR⁵;

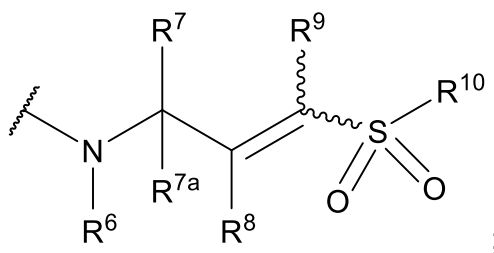
R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido); R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, -NR₂ o -N(R)-C(=O)-(alquilo C₁-C₆);

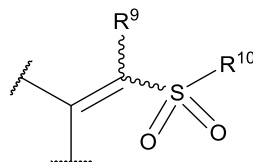
cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

W es W¹;

W¹ es:



en el que:



los enlaces representados por indican que puede existir como

un isómero geométrico (Z) o (E) en el que indica el punto de unión;

R⁶ es H;

R⁷ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} es H o deuterio;

R⁸ es H;

R⁹ es H; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

[0067] Modo de realización 2.1^a

[0068] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es N;

Y es N;

Z es CR⁵;

R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

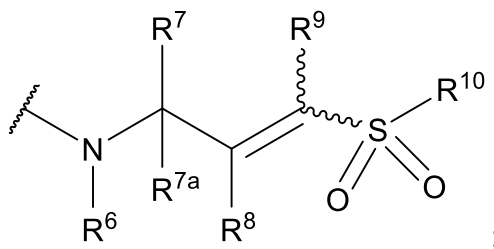
R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo

de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido); R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, -NR₂ o -N(R)-C(=O)-(alquilo C₁-C₆);

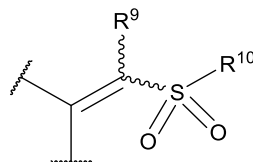
cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

W es W¹;

W¹ es:



en el que:



los enlaces representados por ~~~~~ indican que ~~~~~ puede existir como

un isómero geométrico (Z) o (E) en el que ~~~~~ indica el punto de unión;

R⁶ es H;

R⁷ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} es H o deuterio;

R⁸ es H;

R⁹ es H; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

[0069] Modo de realización 2.1B

[0070] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1, en el que:

X es N;

Y es N;

Z es CR⁵;

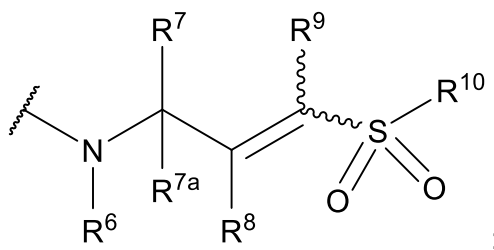
R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R^3 es cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquenilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, $-NR_2$, $-N(R)$ (cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido), $-S$ -(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido), $-O$ -(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido), $-O$ -(cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u $-O$ -(cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido); R^5 es H, alquilo C_1-C_6 , $-NR_2$ o $-N(R)-C(=O)$ -(alquilo C_1-C_6);

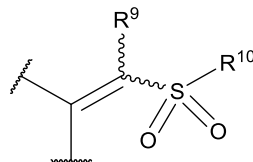
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

W es W^1 ;

W^1 es:



en el que:



los enlaces representados por indican que puede existir como

un isómero geométrico (Z) o (E) en el que indica el punto de unión;

R^6 es H;

R^7 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} es H o deuterio;

R^8 es H;

R^9 es H; y

R^{10} es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

[0071] Modo de realización 2.2

[0072] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 2.1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es $-O$ -(arilo C_6-C_{10});

R³ es alquilo C₁-C₆ sustituido con fluoro;

R⁵ es H;

R⁶ es H;

R⁷ es cicloalquilo C₃-C₈;

R^{7a} es H o deuterio;

R⁸ es H;

R⁹ es H; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆.

[0073] Modo de realización 2.2^a

[0074] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 2.1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es -O-(arilo C₆-C₁₀);

R³ es alquilo C₁-C₆ sustituido con fluoro;

R⁵ es H;

R⁶ es H;

R⁷ es cicloalquilo C₃-C₈;

R^{7a} es H o deuterio;

R⁸ es H;

R⁹ es H; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆.

[0075] Modo de realización 2.2B

[0076] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 2.1, en el que:

R¹ es -O-(arilo C₆-C₁₀);

R³ es alquilo C₁-C₆ sustituido con fluoro;

R⁵ es H;

R⁶ es H;

R⁷ es cicloalquilo C₃-C₈;

R^{7a} es H o deuterio;

R⁸ es H;

R⁹ es H; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆.

[0077] Modo de realización 3

[0078] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es CR²;

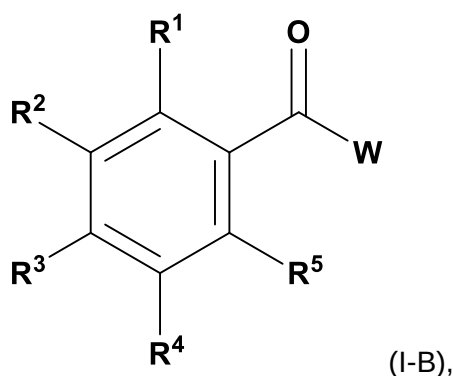
Y es CR⁴; y

Z es CR⁵;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un cicloalquilo o cicloalqueno C₃-C₈ opcionalmente sustituido.

[0079] En otras palabras, cuando X es CR², Y es CR⁴, y Z es CR⁵, la fórmula (I) está representada por la fórmula (I-B):



en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y W son como se define para la fórmula (I).

[0080] Modo de realización 4

[0081] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

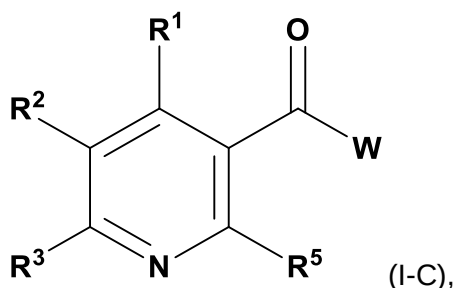
X es CR²;

Y es N; y

Z es CR⁵;

o R¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

[0082] En otras palabras, cuando X es CR², Y es N y Z es CR⁵, la fórmula (I) está representada por la fórmula (I-C):



en el que R¹, R², R³, R⁵ y W son como se define para la fórmula (I).

[0083] Modo de realización 5

[0084] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

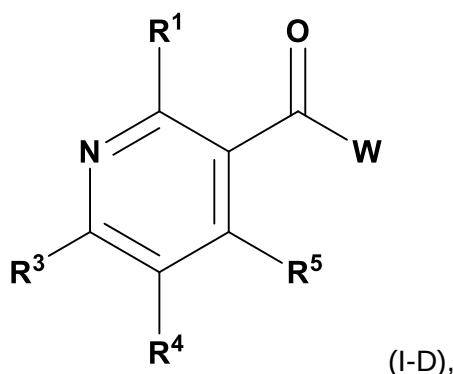
X es N;

Y es CR⁴; y

Z es CR⁵;

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

[0085] En otras palabras, cuando X es N, Y es CR⁴ y Z es CR⁵, la fórmula (I) está representada por la fórmula (I-D):



en el que R¹, R³, R⁴, R⁵ y W son como se define para la fórmula (I).

[0086] Modo de realización 6

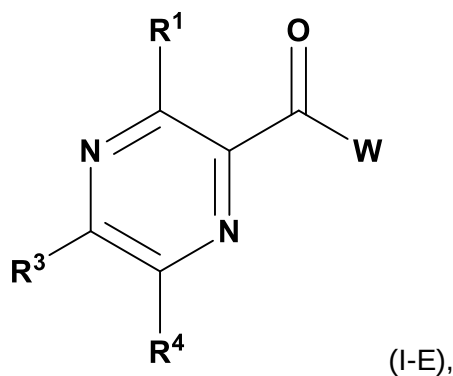
[0087] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es N;

Y es CR⁴; y

Z es N.

[0088] En otras palabras, cuando X es N, Y es CR⁴ y Z es N, la fórmula (I) está representada por la fórmula (I-E):



en el que R^1 , R^3 , R^4 y W son como se define para la fórmula (I).

[0089] Modo de realización 7

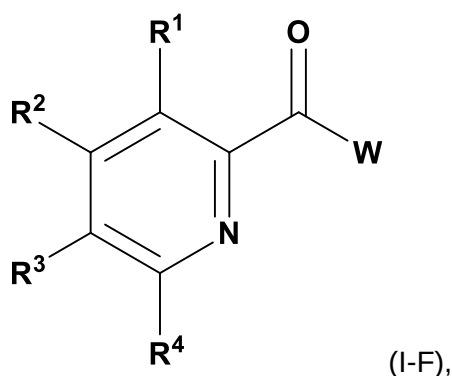
[0090] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es CR^2 ;

Y es CR^4 ; y

Z es N .

[0091] En otras palabras, cuando X es CR^2 , Y es CR^4 y Z es N , la fórmula (I) está representada por la fórmula (I-F):



en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y W son como se define para la fórmula (I).

[0092] Modo de realización 8

[0093] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-7 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

[0094] en R^1 :

[0095] los sustituyentes opcionales del -O-(cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido) son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano e hidroxilo; o cuando hay dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el anillo del cicloalquilo C_3-C_8 , los sustituyentes conjuntamente con el átomo de carbono en el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 ; o cuando hay dos sustituyentes en átomos de carbono en el anillo adyacentes del cicloalquilo C_3-C_8 , los sustituyentes tomados conjuntamente con los átomos de carbono en el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 ;

[0096] los sustituyentes opcionales del -O-(arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido) son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_6 , ciano, hidroxilo y $-NH_2$, o 1-5 átomos de deuterio;

[0097] o cuando R^1 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el anillo del heterociclilo de cinco a seis

miembros conjuntamente con el átomo de carbono en el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo de cinco a seis miembros;

[0098] en R³:

[0099] los sustituyentes opcionales del cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; o cuando hay dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del cicloalquilo C₃-C₈, los sustituyentes conjuntamente con el átomo de carbono en el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆; o cuando hay dos sustituyentes en átomos de carbono en el anillo adyacentes del cicloalquilo C₃-C₈, los sustituyentes tomados conjuntamente con los átomos de carbono en el anillo al que están unidos forman un arilo C₆-C₁₀;

[0100] o cuando R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un cicloalquilo o cicloalqueno C₃-C₈ opcionalmente sustituido, los sustituyentes opcionales son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo C₁-C₆; o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono en el anillo del cicloalquilo o cicloalqueno C₃-C₈ se pueden reemplazar con el grupo =O;

[0101] o cuando R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, los sustituyentes opcionales son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo C₁-C₆;

[0102] los sustituyentes opcionales del arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo;

[0103] los sustituyentes opcionales del alquilo C₁-C₆ o alqueno C₆ opcionalmente sustituido son 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, -O-(alquilo C₁-C₆) y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales del cicloalquilo C₃-C₆ son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆;

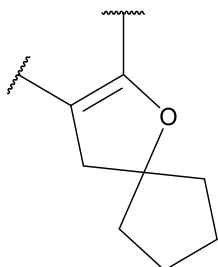
[0104] los sustituyentes opcionales del alquilo C₁-C₆ de R de -NR₂ son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo; y

[0105] los sustituyentes opcionales del heterociclilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -O-(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, halo; o cuando hay dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del heterociclilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, los sustituyentes conjuntamente con el átomo de carbono en el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆.

[0106] Modo de realización 9

[0107] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-8 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

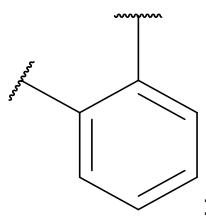
[0108] el heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido formado por R^1 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido es



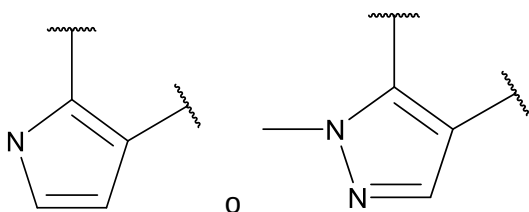
en el que el enlace doble mostrado es entre el carbono portador del grupo

R^1 y X;

[0109] el arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido formado por R^3 tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y es



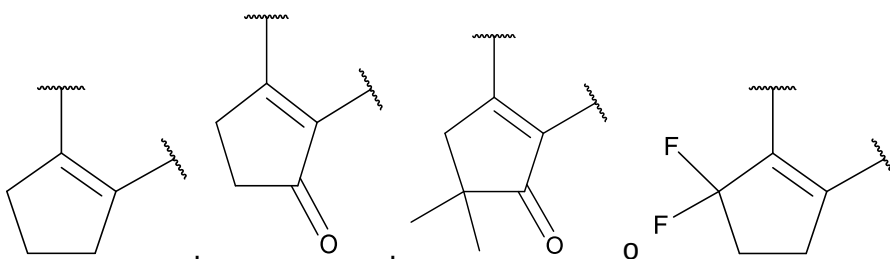
[0110] el heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido formado por R^3 tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y es



, en el que el enlace doble carbono-carbono

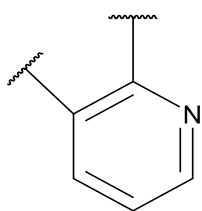
mostrado entre los dos carbonos portadores de los grupos  es entre el carbono portador del grupo R^3 y Y;

[0111] cuando R^3 tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un cicloalquilo o cicloalquenilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, el cicloalquilo o cicloalquenilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido es



doble carbono-carbono mostrado es entre el carbono portador del grupo R^3 y Y; y

[0112] en el que el heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido formado por R^4 conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Z es



; en el que en cada estructura  indica el punto de unión.

[0113] Modo de realización 10

[0114] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-9 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

[0115] en R^1 :

[0116] el -O-(cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido) es -O-ciclobutilo, -O-ciclopropilo, -O-ciclohexilo, -O-ciclopentilo, -O-(4,4-difluorociclohexilo), -O-(espiro[2.3]hexan-5-ilo), -O-(espiro[3.3]heptan-2-ilo), -O-(3-clorociclobutilo), -O-(biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo), -O-(biciclo[2.2.1]heptan-1-ilo), -O-(1-cianociclopentanilo), -O-(3,3-difluorociclobutilo), -O-(2-hidroxiciclohexilo), -O-cicloheptilo, -O-(2-fluorociclohexilo), -O-(3,3-difluorociclopentilo), -O-(2-fluorociclohexilo) u -O-(2,2-difluorociclopentilo),

[0117] el -O-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido) es etoxi, isopropoxi o ciclopropilmetiloxi;

[0118] el -O-(arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido) es fenoxi, 4-clorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 2-clorofenoxi, 3-clorofenoxi, 2-fluorofenoxi, *p*-toliloxi, 3,5-difluorofenoxi, 4-fluoro-3-metilfenoxi, 3,5-diclorofenoxi, 4-cianofenoxi, 3,4-dimetilfenoxi, *m*-toliloxi, 4-etilfenoxi, 3-etilfenoxi, *o*-toliloxi, 2-hidroxifenoxi, 3-hidroxifenoxi, 4-hidroxifenoxi, 3-cloro-5-fluorofenoxi, 3-aminofenoxi, naftalen-1-oxi o fenoxi- d_5 ;

[0119] el -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) es piridin-2-iloxi o piridin-3-iloxi;

[0120] el -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) es tetrahydro-2H-piran-4-ilo o tetrahydro-2H-piran-3-ilo; y

[0121] el cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido es ciclohexilo;

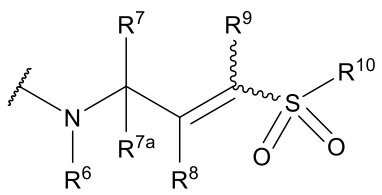
[0122] en R^2 :

[0123] el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido es metilo; y

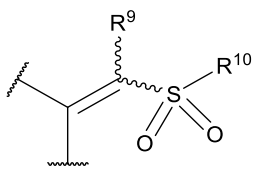
[0124] en R^3 :

[0125] el cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido es ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopropilo, hidroxiciclopentilo, fluorociclopentilo, metilciclobutilo, metilciclopropilo, fenilciclopropilo, metilciclopentilo, difluorociclobutilo, fluorociclopentilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilo, o (trifluorometil)ciclopropilo o espiro[2.3]hexan-5-ilo;

- [0126] el cicloalqueno C₃-C₈ opcionalmente sustituido es ciclopentenilo;
- [0127] el arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido es fenilo;
- [0128] el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido es metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, hidroxipropanilo, fluoroopropanilo, metoxipropanilo, difluoroetilo, difluoropropilo, (metilciclopropil)metilo, perfluoroetilo o ciclopropildifluorometilo;
- [0129] el alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido es 2-metilprop-1-en-1-ilo;
- [0130] el NR₂ es -N(H)(ciclopentilo), -N(H)(metilo), -N(metilo)(etilo), -N(metilo)(isopropilo), -N(etilo)₂ o -N(metilo)(trifluoroetilo);
- [0131] el -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido) es N(metilo)(ciclopropilo);
- [0132] el -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido) es metiltiol;
- [0133] el -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido) es trifluoroetoxi o metoxi;
- [0134] el -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido) es ciclopentiloxi o ciclopropiloxi;
- y
- [0135] el heterociclilo o hetrociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido es tetrahidrofuranilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo, bicyclo[1.1.1]pentan-1-ilo, metoxiazetidin-1-ilo, 2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, dihidropiranilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, dimetilpirrolidinilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, difluoropirrolidinilo, metilciclobutilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, metilpirrolidinilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, azetidino, azetidino-1-ilo, fluoroazetidino, 3-fluoroazetidino-1-ilo, difluoroazetidino o 3,3-difluoro-azetidino-1-ilo;
- [0136] en R⁵:
- [0137] el alquilo C₁-C₆ es metilo;
- [0138] el -NR₂ es -NH₂; y
- [0139] el -N(R)-C(=O)-(alquilo C₁-C₆) es -N(H)-C(=O)-CH₃.
- [0140] Modo de realización 11
- [0141] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W¹, es decir, W es



en el que R^6 , R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 y R^{10} son como se define en el modo de realización 1; y los

enlaces representados por  indican que  puede existir como un isómero geométrico (Z) o (E) en el que  indica el punto de unión.

[0142] Modo de realización 12

[0143] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 11, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

[0144] el alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido de R^7 es metilo, etilo, isopropilo, metoximetilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiloximetilo, tolilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OCH}_3$, difluoroetilo, fenoximetilo, $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o *tert*-butoximetilo, difluorometoximetilo;

[0145] el cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido de R^7 es ciclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$, difluorociclohexilo;

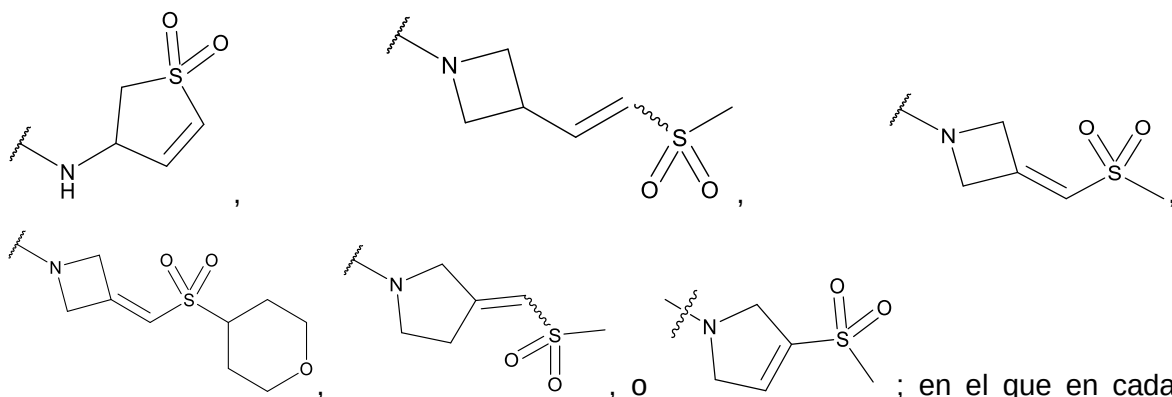
[0146] el heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido de R^7 es tetrahidropiranilo o tetrahydro-2H-piran-4-ilo;

[0147] el alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido de R^{10} es metilo;

[0148] el cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido de R^{10} es ciclopropilo;

[0149] el heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente de R^{10} es tetrahidropiranilo o tetrahydro-2H-piran-4-ilo;

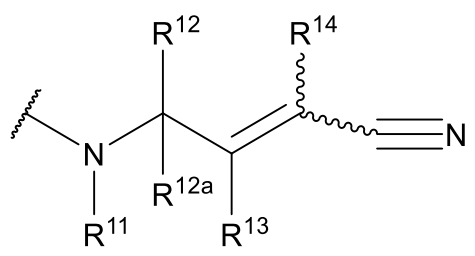
[0150] o en el que W^1 es:



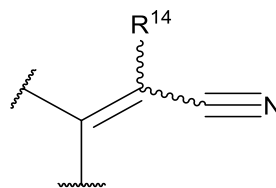
estructura anterior,  indica el punto de unión.

[0151] Modo de realización 13

[0152] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W^2 , es decir, W es



en el que:

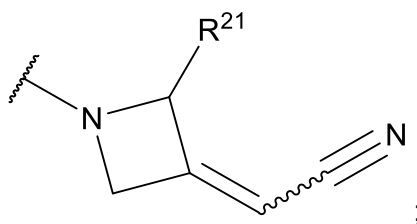


los enlaces representados por  indican que puede existir

como un isómero geométrico (Z) o (E), en el que  indica el punto de unión; y R^{11} , R^{12} , R^{12a} , R^{13} y R^{14} son como se define en el modo de realización 1.

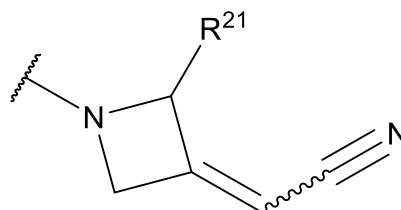
[0154] Modo de realización 14

El compuesto de acuerdo con el modo de realización 13, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W^2 es:



en el que:

R^{21} es H o alquilo C_1 - C_6 ;

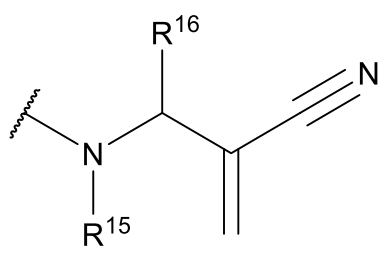


el enlace representado por  indica que puede

existir como un isómero geométrico (Z) o (E), y en el que  indica el punto de unión.

[0155] Modo de realización 15

[0156] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W^3 , es decir, W es



en el que:

— indica el punto de unión; y

R^{15} y R^{16} son como se define en el modo de realización 1.

[0157] Modo de realización 16

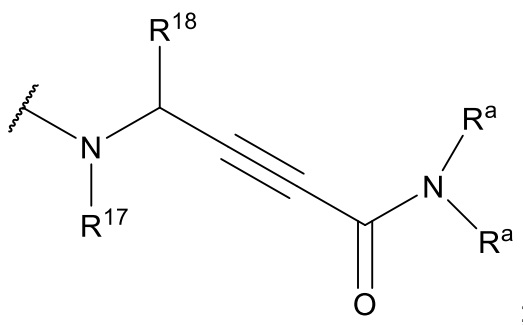
[0158] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 15, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

[0159] el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de R^{16} es metilo; y

[0160] el cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido de R^{16} es ciclopropilo.

[0161] Modo de realización 17

[0162] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W^4 , es decir, W es



en el que:

— indica el punto de unión; y

R^{17} , R^{18} y R^a son como se define en el modo de realización 1.

[0163] Modo de realización 18

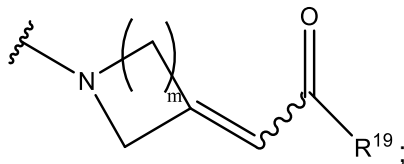
[0164] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 17, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

[0165] el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de R^{18} es metilo; y

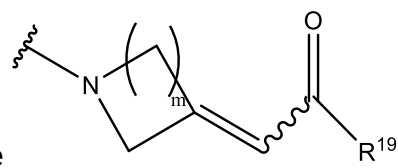
[0166] el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido es metilo.

[0167] Modo de realización 19

[0168] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W⁵, es decir, W es



en el que:



el enlace representado por ~~~~~ indica que

como un isómero geométrico (Z) o (E), y en el que  indica el punto de unión; y m y R¹⁹ son como se define en el modo de realización 1.

[0169] Modo de realización 20

[0170] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 19, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

[0171] el alquilo C₁-C₆ de R¹⁹ es metilo; y

[0172] el -O-(alquilo C₁-C₆) de R¹⁹ es metoxi.

[0173] Modo de realización 21

[0174] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 2 y 8-12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- (E)-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxi-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida;
- (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-fenilpirimidina-5-carboxamida;
- (S,E)-2-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
- (R,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
- (S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
- (S,E)-2-etil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
- (E)-2-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
- (E)-2-isopropil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
- (R,E)-2-ciclobutil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
- (S,E)-2-ciclobutil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
- (S,E)-2-ciclohexil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
- (E)-2-etil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-isopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (S,E)-2-(ciclopentilamino)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (E)-2-ciclopropil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (E)-2-(terc-butil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (R,Z)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (S,Z)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (E)-2-ciclobutil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (E)-4-(4-clorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida;
 (S,E)-4-(4-clorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;
 (E)-2-ciclopentil-4-(3-fluorofenoxi)-N-(3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida;
 (E)-2-ciclohexil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (E)-N-(3-(metilsulfonil)alil)-2-(metiltio)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 2-ciclopropil-N-((1,1-dióxido-2H-tiet-3-il)metil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 2-ciclopropil-N-(1,1-dióxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (E)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenoxi)-N-(3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida;
 (S,E)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;
 (S,E)-4-(2-clorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;
 (S,E)-4-(3-clorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;
 (S,E)-2-ciclopentil-4-(3-fluorofenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;
 (S,E)-2-ciclopentil-4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;
 (S,E)-4-(ciclohexiloxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;
 (E)-2-ciclopentil-N-metil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;
 (E)-2-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-(p-toliloxi)pirimidina-5-carboxamida;
 (E)-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxi-2-(1H-pirazol-5-il)pirimidina-5-carboxamida;
 (E)-4-(3-clorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-4-(3,5-difluorofenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-4-(3,5-diclorofenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(ciclopentiloxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)azetidin-1-il)metanona;

(S,E)-2-ciclopentil-4-(ciclopentiloxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-4-(4-cianofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-4-(3,4-dimetilfenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(m-toliloxi)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-4-(4-etilfenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-4-(3-etilfenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(o-toliloxi)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(ciclopropilmetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-4-ciclobutoxi-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(1-hidroxiciclopentil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-N-(1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(tetrahidrofuran-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(piridin-3-iloxi)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(espiro[3.3]heptan-2-iloxi)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-4-(ciclohexiloxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-4-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

2-ciclopentil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(espiro[2.3]hexan-5-iloxi)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

4-((1R,3S)-3-clorociclobutoxi)-2-ciclopropil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-4-ciclohexil-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

4-[[[(1S,5R)-3-biciclo[3.1.0]hexanil]oxi]-2-terc-butil-N-[(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-4-((1-cianociclopentil)oxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-4-(3,3-difluorociclobutoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-4-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-6-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(1-fluorociclopentil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-4-(3-hidroxifenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-4-(4-hidroxifenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(2-(terc-butil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)azetidin-1-il)metanona;

(S,E)-2-(terc-butil)-4-(ciclopentiloxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(ciclopentilmetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(ciclohexilmetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-4-(3-aminofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(ciclobutilmetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(Z)-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-(2-(metilsulfonil)vinil)azetidin-1-il)metanona;

(E)-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-(2-(metilsulfonil)vinil)azetidin-1-il)metanona;

(S,E)-4-(ciclopentiloxi)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

2-ciclopentil-4-(((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-4-amino-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-6-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(naftalen-1-iloxi)pirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-(2-fluorofenil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-4-(2-hidroxifenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-4-(cicloheptiloxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

2-ciclopentil-4-(((1S,2R)-2-hidroxiciclohexil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

2-ciclopentil-4-(((1R,2S)-2-hidroxiciclohexil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-((1S,3R)-3-metilciclobutil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-((1R,3S)-3-metilciclobutil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(3-metoxiazetidin-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-ciclopropil-4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

2-ciclopropil-4-(((S)-2,2-difluorociclopentil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

2-ciclopropil-4-(((R)-2,2-difluorociclopentil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

2-(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-N-(4-metil-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-isobutil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-4-(biciclo[2.2.1]heptan-1-iloxi)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(2-metoxipropan-2-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopentil-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(1-metilciclopropil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(2-(1-metilciclopropil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)azetidin-1-il)metanona;

(2-(terc-butil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)metilen)azetidin-1-il)metanona;

(2-((1S,3S)-3-metilciclobutil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)azetidin-1-il)metanona;

(2-((1r,3r)-3-metilciclobutil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)azetidin-1-il)metanona;

(S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

1-(1-(2-(terc-butil)-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)azetidin-3-iliden)propan-2-ona;

(S,E)-2-((1-metilciclopropil)metil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(2-((1-metilciclopropil)metil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)azetidin-1-il)metanona;

(E)-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)pirrolidin-1-il)metanona;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(fenoxi-d5)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(fenoxi-d5)pirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-(terc-butil)-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(1-fenilciclopropil)pirimidina-5-carboxamida;

2-((1R,3S)-3-metilciclopentil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-ciclopropil-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopropil-N-(1-ciclopropil-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(3,3-difluorociclobutil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-ciclobutil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclobutil-3-(metilsulfonil)alil)-2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopropil-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(1-fluorociclopropil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(E)-2-(terc-butil)-N-(1-(2-(metilsulfonil)vinil)ciclopropil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-4-acetamido-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-6-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)-1-(metiltio)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)-1-(metiltio)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-(perfluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-isopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopropil-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(2-fluoropropan-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-((1S,3S)-3-metilciclobutil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-((1R,3R)-3-metilciclobutil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-(metilsulfonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metanona;

(S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenilbut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,Z)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenilbut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-(terc-butil)-N-((3R,4R,E)-4-metoxi-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(3-(metilsulfonil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-ciclopropil-N-((3R,4R,E)-4-metoxi-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopropil-N-(3-(metilsulfonil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(ciclopropilmetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenilbut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,Z)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenilbut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-ciclopentil-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclobutil-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(ciclopropildifluorometil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-(ciclopropildifluorometil)-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-N-(5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclobutil-3-(metilsulfonil)alil)-2-ciclopentil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenoxibut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclobutil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclobutil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(5-(dimetilamino)-1-(metilsulfonil)-5-oxopent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-N-(5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(perfluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-(perfluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxi-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxi-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1-fluorociclopropil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(5,5-difluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(5,5-difluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-5-carboxamida;

4-(((1R,3S,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-2-(terc-butil)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida;

4-(((1R,3S,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-2-ciclopropil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(terc-butoxi)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenoxibut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenoxibut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(espiro[2.3]hexan-5-il)pirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(1-(difluorometoxi)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(5-(dimetilamino)-1-(metilsulfonil)-5-oxopent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(ciclopropilfluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

4-(((1R,3S,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-2-(terc-butil)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(ciclopropildifluorometil)-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-2-(ciclopropildifluorometil)-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-(1,1-difluoroetil)-N-((3R,4S,E)-4-metoxi-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

4-(((1R,3R,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina-5-carboxamida;

(R,E)-N-(1-ciclopropoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(dimetilamino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(metilamino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-ciclopropoxi-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(dietilamino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(ciclopropil(metil)amino)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-metoxi-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-2-(azetidina-1-il)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(3-fluoroazetidina-1-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(etil(metil)amino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-1-metil-6-fenoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoropropil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil-1-d)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S)-N-(3-cianobut-3-en-2-il)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-(fenoxi-d5)pirimidina-5-carboxamida;

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil-1-d)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida; y

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-(fenoxi-d5)pirimidina-5-carboxamida.

[0175] Modo de realización 21A

[0176] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 21, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0177] Modo de realización 21.1

[0178] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 2 y 8-12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida.

[0179] Modo de realización 21.1A

[0180] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 21,1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0181] Modo de realización 21.2

[0182] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de reacción 2 y 8-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida.

[0183] Modo de realización 21.2A

[0184] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 21.2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;

o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0185] Modo de realización 21.3

[0186] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 2 y 8-12, en el que el compuesto es:

(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida.

[0187] Modo de realización 21.3A

[0188] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 21.3, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono; o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0189] Modo de realización 22

[0190] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 3 y 8-12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(E)-2-ciclobutoxi-4-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;
 (E)-4-ciclopentil-2-etoxi-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;
 (E)-4-ciclopentil-2-isopropoxi-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;
 (E)-4-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-2-fenoxibenzamida;
 (E)-4-ciclopentil-2-ciclopropoxi-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;
 4-ciclopentil-2-ciclopropoxi-N-((1,1-dióxido-2H-tiet-3-il)metil)benzamida;
 (E)-2-ciclobutoxi-4-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;
 (E)-4-ciclopentil-2-etoxi-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;
 (E)-4-ciclopentil-2-isopropoxi-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;
 (E)-4-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-2-fenoxibenzamida;
 (E)-4-ciclopentil-2-ciclopropoxi-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;
 4-ciclopentil-2-ciclopropoxi-N-((1,1-dióxido-2H-tiet-3-il)metil)benzamida;
 (S,E)-5-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)quinolina-8-carboxamida;
 (S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida;
 (E)-4-ciclopentil-2-(ciclopentiloxi)-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;
 rac-(R,E)-4-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxibenzamida;
 (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-oxo-6-fenoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxamida;
 (S,E)-2,2-dimetil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-oxo-6-fenoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxamida; y
 2,2-dimetil-6-(3-((metilsulfonil)metilen)azetidina-1-carbonil)-5-fenoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.

[0191] Modo de realización 22A

[0192] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 22, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más átomos de carbono quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en esos átomos de carbono;
o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0193] Modo de realización 23

[0194] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 4 y 8-12, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(S,E)-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida;
(S,E)-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
(S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida;
(S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
(S,E)-6-ciclopropil-5-metil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida;
(S,E)-6-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida; y
(S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-6-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxinicotinamida.

[0195] Modo de realización 23A

[0196] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 23, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica (R) o (S) en uno o más átomos de carbono quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones (R) o (S) en esos átomos de carbono;
o una mezcla de isómeros geométricos (E) y (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0197] Modo de realización 24

[0198] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 5 y 8-12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(S,E)-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
(S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
(S,E)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxiquinolona-3-carboxamida;
(S,E)-5-ciano-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
(S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-5-fluoro-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
(S,E)-6-ciclopropil-5-fluoro-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida;
(S,E)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida;

(S,E)-6-ciclopentil-5-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-6-(1,1-difluoroetil)-2-fenoxinicotinamida;
 S,E)-6-(1,1-difluoroetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-1-metil-6-fenoxi-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-5-carboxamida;
 (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-1-metil-6-fenoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida;
 (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-2-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-7,7-difluoro-2-fenoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida;
 (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida; y
 (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-6-(ciclopropildifluorometil)-5-fluoro-2-fenoxinicotinamida.

[0199] Modo de realización 24A

[0200] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica (R) o (S) en uno o más átomos de carbono quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono;
 o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

[0201] Modo de realización 25

[0202] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 6 y 8-12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(S,E)-5-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-fenoxipirazina-2-carboxamida.

[0203] Modo de realización 25A

[0204] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 25, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica (R) o (S) en uno o más átomos de carbono quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones (R) o (S) en esos átomos de carbono;
 o una mezcla de isómeros geométricos E o Z de los compuestos mencionados anteriormente.

[0205] Modo de realización 26

[0206] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 7 y 8-12, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(S,E)-5-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-3-fenoxipicolinamida.

[0207] Modo de realización 26A

[0208] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 26, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica (R) o (S) en uno o más átomos de carbono quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones (R) o (S) en esos átomos de carbono; o una mezcla de isómeros geométricos E o Z de los compuestos mencionados anteriormente.

[0209] Modo de realización 27

[0210] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 2, 8-10 y 13-14, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

2-(1-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)azetidin-3-iliden)acetonitrilo;

2-(1-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)-2-metilazetidin-3-iliden)acetonitrilo;

(E)-N-(3-cianoalil)-2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida; y

(Z)-N-(3-cianoalil)-2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida.

[0211] Modo de realización 27A

El compuesto de acuerdo con el modo de realización 27, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que se ha especificado un isómero geométrico (E) o (Z) de un compuesto, una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de dichos compuestos.

[0212] Modo de realización 28

[0213] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 2, 8-10 y 15-16, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

N-(2-cianoalil)-2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

2-(terc-butyl)-N-(2-cianoalil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

N-(2-cianoalil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

N-(2-cianoalil)-2-ciclopentil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

N-(2-cianoalil)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(R)-N-(3-cianobut-3-en-2-il)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S)-N-(3-cianobut-3-en-2-il)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida;

(S)-N-(3-cianobut-3-en-2-il)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida; y
(S)-N-(2-ciano-1-ciclopropilalil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida.

[0214] Modo de realización 28A

El compuesto de acuerdo con el modo de realización 28, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica (R) o (S) en uno o más átomos de carbono quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones (R) o (S) en esos átomos de carbono.

[0215] Modo de realización 29

[0216] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 2, 8-10 y 17-18, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(S)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-in-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida.

[0217] Modo de realización 29A

El compuesto de acuerdo con el modo de realización 29, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica (R) o (S) en uno o más átomos de carbono quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones (R) o (S) en ese carbono.

[0218] Modo de realización 30

[0219] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 2, 8-10 y 19-20, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1-(1-(2-(terc-butil)-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)azetidin-3-iliden)propan-2-ona; y
2-(1-(2-(terc-butil)-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)azetidin-3-iliden)acetato de metilo.

[0220] Modo de realización 31

[0221] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A y 21A-29A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0222] Modo de realización 31A

[0223] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A y 21A-29A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0224] Modo de realización 31B

[0225] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A y 21A-29A, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0226] Modo de realización 31.1

[0227] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-30 y 21A-29A, o una sal farmacéuticamente aceptable.

[0228] Modo de realización 31.1A

[0229] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-30 y 21A-29A.

[0230] Modo de realización 32

[0231] Un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente que lo necesita, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A y 21A-29A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0232] Modo de realización 32A

[0233] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 32, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A y 21A-29A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0234] Modo de realización 32B

[0235] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 32, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A y 21A-29A.

[0236] Modo de realización 33

[0237] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 32, en el que la enfermedad es cáncer.

[0238] Modo de realización 34

[0239] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 33, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.

[0240] Modo de realización 35

[0241] Un procedimiento para inhibir la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita dicha inhibición, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de

acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A y 21A-29A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0242] Modo de realización 35A

[0243] Un procedimiento para inhibir la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita dicha inhibición, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A y 21A-29A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0244] Modo de realización 35B

[0245] Un procedimiento para inhibir la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita dicha inhibición, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A y 21A-29A.

[0246] Modo de realización 36

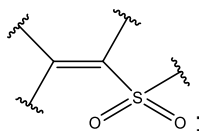
[0247] Un procedimiento para inhibir la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) que comprende realizar una modificación covalente no natural en la cisteína 727 como se expone en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma, la modificación es el resultado de una reacción de formación de enlace entre un electrófilo y la cisteína 727 como se expone en la SEQ ID NO: 1 o la variante de la misma, en la que un átomo de azufre en el residuo de cisteína experimenta una reacción con el electrófilo.

[0248] Modo de realización 37

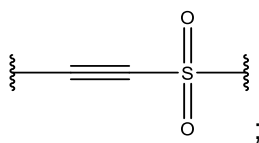
[0249] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 36, en el que el electrófilo comprende al menos un resto químico seleccionado del grupo que consiste en: una vinil sulfona, una alquinil sulfona, una vinil sulfonamida, un vinil sulfóxido, un alquinil sulfóxido, una vinil sulfoximina, una alquinil sulfoximina, una acrilamida, un acrilonitrilo, un alquinonitrilo, una enona, una inona, un enoato y un inoato.

[0250] Modo de realización 38

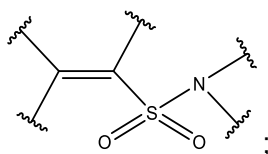
[0251] El procedimiento de acuerdo con el modo de realización 37, en el que:
la vinil sulfona está representada por la estructura



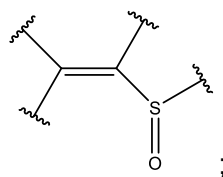
la alquinil sulfona está representada por la estructura



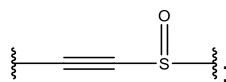
la vinil sulfonamida está representada por la estructura



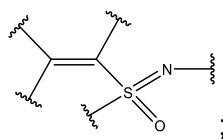
el vinil sulfóxido está representado por la estructura



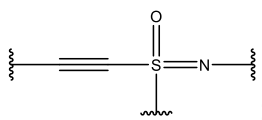
el alquinil sulfóxido está representado por la estructura



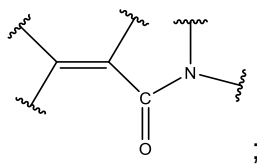
la vinil sulfoximina está representada por la estructura



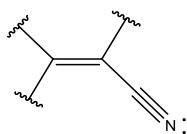
la alquinil sulfoximina está representada por la estructura



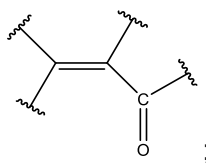
la acrilamida está representada por la fórmula



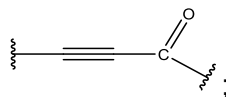
el acrilonitrilo está representado por la estructura



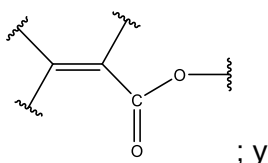
la enona está representada por la estructura



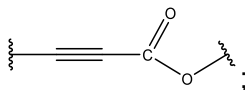
la inona está representada por la estructura



el enoato está representado por la estructura



el inoato está representado por la estructura



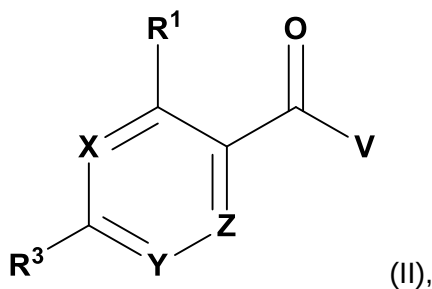
en el que:



representa un posible punto de unión del resto químico al resto del electrófilo.

[0252] Modo de realización 39

[0253] Un compuesto de fórmula (II):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es CR² o N;

Y es CR⁴ o N;

Z es CR⁵ o N;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

con la condición de que X, Y y Z no sean N simultáneamente;

R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis

miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

o R¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R² es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o halo;

R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido);

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, ciano o halo;

o R⁴ conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Z forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

o R³ y R⁴ tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos y R³ tomado de un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₄-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, -NR₂ o -N(R)-C(=O)-(alquilo C₁-C₆);

cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

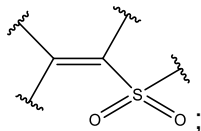
V comprende un electrófilo que reacciona y forma un enlace covalente con el átomo de azufre en la cisteína 727 como se expone en la SEQ ID NO: 1 o variantes de la misma.

[0254] Modo de realización 40

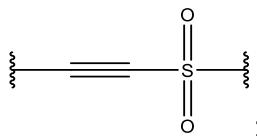
[0255] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 39, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el electrófilo comprende al menos un resto químico seleccionado del grupo que consiste en: una vinilsulfona, una alquinilsulfona, una vinilsulfonamida, un vinilsulfóxido, un alquinilsulfóxido, una vinilsulfoximina, una alquinilsulfoximina, una acrilamida, un acrilonitrilo, un alquinonitrilo, una enona, una inona, un enoato y un inoato.

[0256] Modo de realización 41

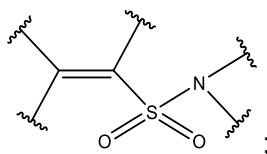
[0257] El compuesto de acuerdo con el modo de realización 40, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
la vinil sulfona está representada por la estructura



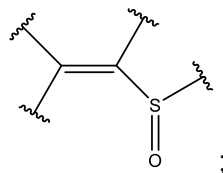
la alquinil sulfona está representada por la estructura



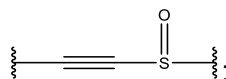
la vinil sulfonamida está representada por la estructura



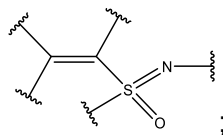
el vinil sulfóxido está representado por la estructura



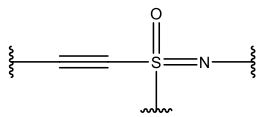
el alquinil sulfóxido está representado por la estructura



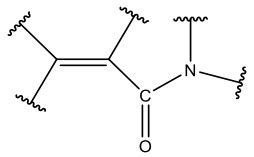
la vinil sulfoximina está representada por la estructura



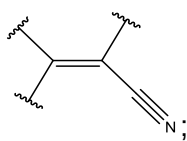
la alquinil sulfoximina está representada por la estructura



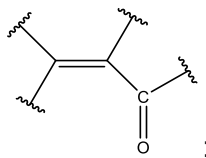
la acrilamida está representada por la fórmula



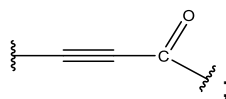
el acrilonitrilo está representado por la estructura



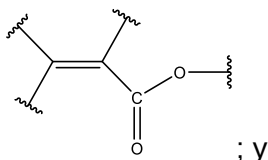
la enona está representada por la estructura



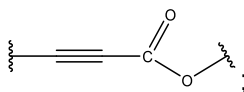
la inona está representada por la estructura



el enoato está representado por la estructura



el inoato está representado por la estructura



en el que:

 representa un posible punto de unión del resto químico al resto del electrófilo.

[0258] Modo de realización 42

[0259] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 39-41, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0260] Modo de realización 42A

[0261] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 39-41, o una sal farmacéuticamente aceptable, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0262] Modo de realización 42B

[0263] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 39-41, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0264] Modo de realización 42.1

[0265] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 39-41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0266] Modo de realización 42.1A

[0267] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 39-41.

[0268] Modo de realización 43

[0269] Un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente que lo necesita, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 39-41, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0270] Modo de realización 43A

[0271] El procedimiento del modo de realización 43, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 39-41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0272] Modo de realización 43B

[0273] El procedimiento del modo de realización 43, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 39-41.

[0274] Modo de realización 44

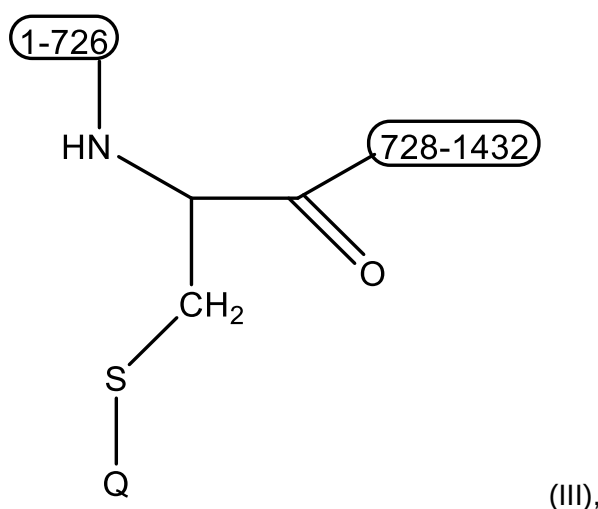
[0275] El procedimiento del modo de realización 43, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

[0276] Modo de realización 45

[0277] El procedimiento del modo de realización 44, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.

[0278] Modo de realización 46

[0279] Una proteína helicasa WRN modificada que comprende un fragmento de molécula pequeña no natural que tiene un enlace covalente con la cisteína 727 de la proteína helicasa WRN, en el que la proteína helicasa WRN modificada comprende la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma; y tiene la estructura de fórmula (III):



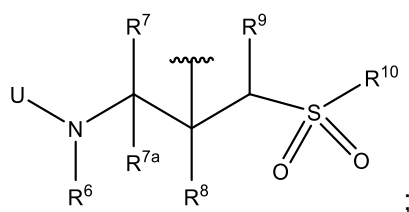
en el que:

S es el átomo de azufre de la cisteína 727 en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma;

(1-726) y (728-1432) representa las posiciones de aminoácidos 1-726 y 728-1432 respectivamente de la SEQ ID NO: 1 o la variante de la misma; y

Q es Q¹, Q², Q³, Q⁴ o Q⁵; en el que:

Q¹ es:



en el que:

 indica el punto de unión;

R⁶ es H;

R⁷ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^{7a} es H o deuterio;

R⁸ es H;

R⁹ es H; y

R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

o R⁶ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁷ y R^{7a} con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

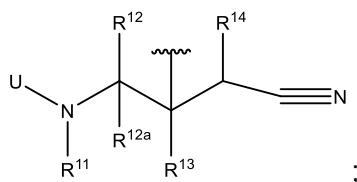
o R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 , R^{7a} , y R^8 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico o pirrolodínico;

o R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 , R^{7a} , R^8 , y R^9 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo dihidropirrolilo;

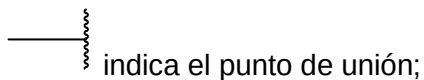
o R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 , y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un 1,1-dióxido de 2,3-dihidrotiofeno;

o R^8 , R^9 y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un 1,1-dióxido de 2,3-dihidrotiofeno;

Q^2 es:



en el que:



R^{11} es H;

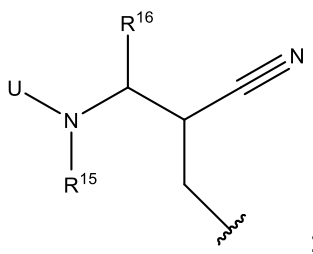
R^{12} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

R^{12a} es H; y

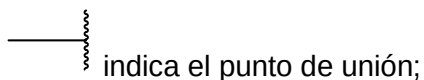
R^{13} y R^{14} son cada uno H;

o R^{11} conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^{12} , R^{12a} , y R^{13} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico opcionalmente sustituido;

Q^3 es:



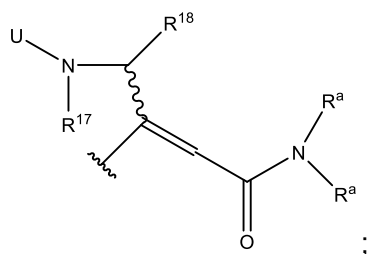
en el que:



R^{15} es H; y

R^{16} es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido;

Q^4 es:



en el que:

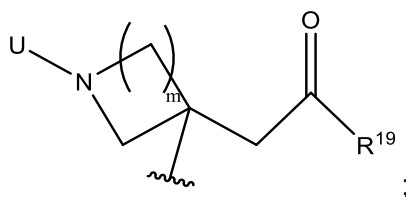
 indica el punto de unión;

R^{17} es H;

R^{18} es H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

cada R^a es independientemente alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

Q^5 es:



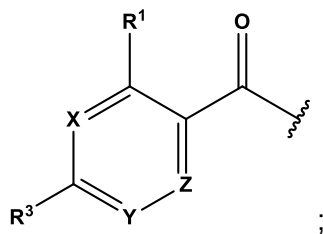
en el que:

 indica el punto de unión;

m es 1, 2 o 3; y

R^{19} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y -O-(alquilo C_1-C_6); y

U es:



en el que:

 indica el punto de unión;

X es CR^2 o N;

Y es CR⁴ o N;

Z es CR⁵ o N;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

con la condición de que X, Y y Z no sean N simultáneamente;

R¹ es H, -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido), -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido), -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

o R¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R² es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o halo;

R³ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, -NR₂, -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido), -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido), heterociclilo o heterociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido u -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido);

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, ciano, halo;

o R⁴ conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Z forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

o R³ y R⁴ tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₄-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, -NR₂ o -N(R)-C(=O)-(alquilo C₁-C₆); y

cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

[0280] Modo de realización 47

[0281] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 46, en la que:

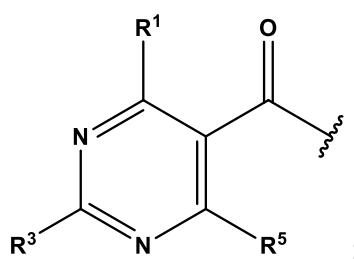
X es N;

Y es N; y

Z es CR⁵; o

Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

[0282] En otras palabras, cuando X es N, Y es N y Z es CR⁵, U es



en el que R¹, R³ y R⁵ son como se define en el modo de realización 46.

[0283] Modo de realización 48

[0284] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 46, en la que:

X es CR²;

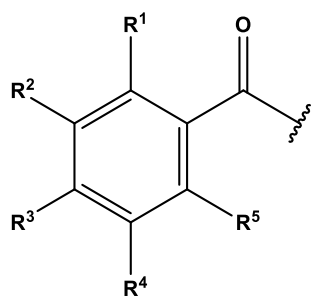
Y es CR⁴; y

Z es CR⁵;

o Y y Z tomados conjuntamente forman un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un cicloalquilo o cicloalqueno C₃-C₈ opcionalmente sustituido.

[0285] En otras palabras, cuando X es CR², Y es CR⁴ y Z es CR⁵, U es



en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se define en el modo de realización 46.

[0286] Modo de realización 49

[0287] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 46, en la que:

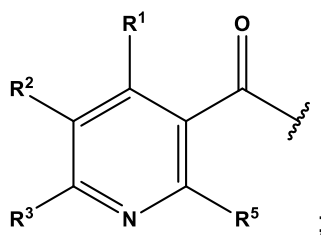
X es CR²;

Y es N; y

Z es CR⁵;

o R¹ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

[0288] En otras palabras, cuando X es CR², Y es N y Z es CR⁵, U es



en el que R¹, R², R³ y R⁵ son como se define en el modo de realización 46.

[0289] Modo de realización 50

[0290] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 46, en la que:

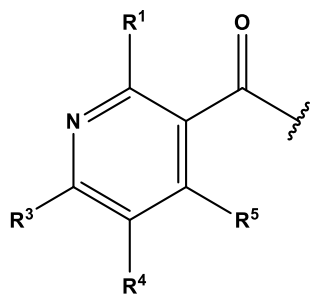
X es N;

Y es CR⁴; y

Z es CR⁵;

o R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

[0291] En otras palabras, cuando X es N, Y es CR⁴ y Z es CR⁵, U es



en el que R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se define en el modo de realización 46.

[0292] Modo de realización 51

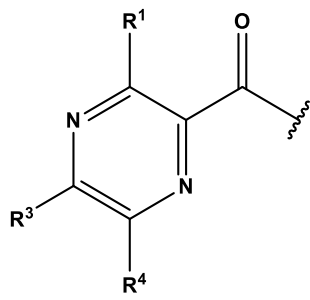
[0293] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 46, en la que:

X es N;

Y es CR⁴; y

Z es N.

[0294] En otras palabras, cuando X es N, Y es CR⁴ y Z es N, U es



en el que R¹, R³ y R⁴ son como se define en el modo de realización 46.

[0295] Modo de realización 52

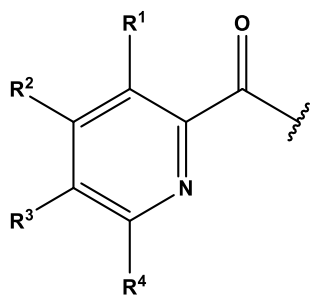
[0296] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 46, en la que:

X es CR²;

Y es CR⁴; y

Z es N.

[0297] En otras palabras, cuando X es CR², Y es CR⁴ y Z es N, U es



en el que R¹, R², R³ y R⁴ son como se define en el modo de realización 46.

[0298] Modo de realización 53

[0299] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 46-52, en la que:

[0300] en R¹:

[0301] los sustituyentes opcionales del -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido) son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano e hidroxilo; o cuando hay dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el anillo del cicloalquilo C₃-C₈, los sustituyentes conjuntamente con el átomo de carbono en el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆; o cuando hay dos sustituyentes en átomos de carbono

en el anillo adyacentes del cicloalquilo C₃-C₈, los sustituyentes tomados conjuntamente con los átomos de carbono en el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆;

[0302] los sustituyentes opcionales del -O-(arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₆, ciano, hidroxí y -NH₂, o 1-5 átomos de deuterio;

[0303] o cuando R¹conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el anillo del heterociclilo de cinco a seis miembros conjuntamente con el átomo de carbono en el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo de cinco a seis miembros;

[0304] en R³:

[0305] los sustituyentes opcionales del cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados de hidroxí, halo, alquilo C₁-C₆ y arilo C₆-C₁₀; o cuando hay dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del cicloalquilo C₃-C₈, los sustituyentes conjuntamente con el átomo de carbono en el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆; o cuando hay dos sustituyentes en átomos de carbono en el anillo adyacentes del cicloalquilo C₃-C₈, los sustituyentes tomados conjuntamente con los átomos de carbono en el anillo al que están unidos forman un arilo C₆-C₁₀;

[0306] o cuando R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un cicloalquilo o cicloalqueno C₃-C₈ opcionalmente sustituido, los sustituyentes opcionales son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo C₁-C₆; o dos hidrógenos germinales en un átomo de carbono en el anillo del cicloalquilo o cicloalqueno C₃-C₈ se pueden reemplazar con el grupo =O;

[0307] o cuando R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido, los sustituyentes opcionales son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo C₁-C₆;

[0308] los sustituyentes opcionales del arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo;

[0309] los sustituyentes opcionales del alquilo C₁-C₆ o alqueno C₆ opcionalmente sustituido son 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxí, -O-(alquilo C₁-C₆), y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales del cicloalquilo C₃-C₆ son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆;

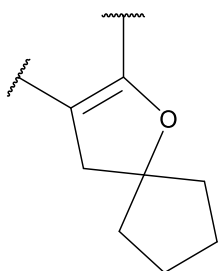
[0310] los sustituyentes opcionales del alquilo C_1-C_6 de R de $-NR_2$ son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo; y

[0311] los sustituyentes opcionales del heterociclilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -O-(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , halo; o cuando hay dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del heterociclilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido, los sustituyentes conjuntamente con el átomo de carbono en el anillo al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 .

[0312] Modo de realización 54

[0313] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 46-53, en la que:

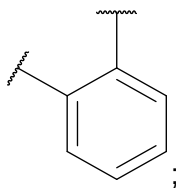
[0314] el heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido formado por R^1 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido es



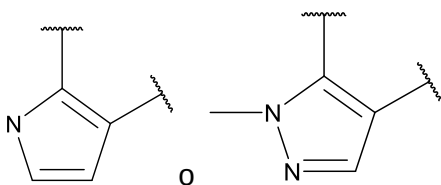
en el que el enlace doble mostrado es entre el carbono portador del grupo

R^1 y X;

[0315] el arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido formado por R^3 tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y es

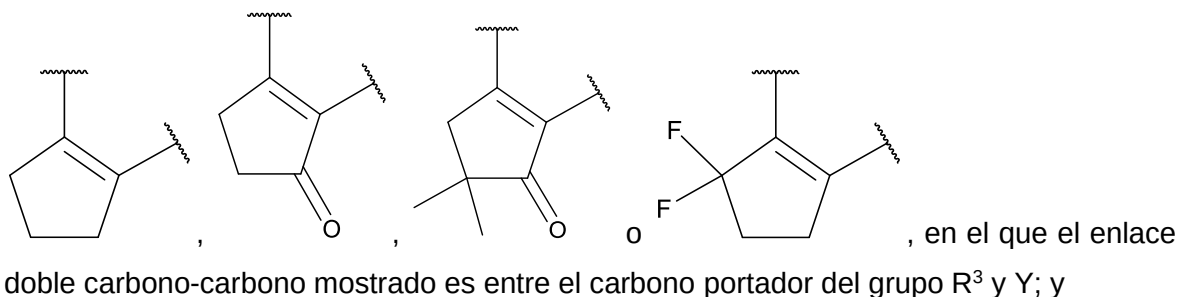


[0316] el heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido formado por R^3 tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y es



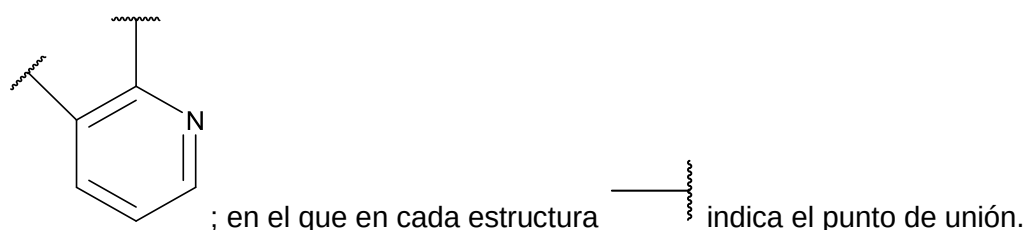
, en el que el enlace doble carbono-carbono mostrado entre los dos carbonos portadores de los  grupos es entre el carbono portador del grupo R^3 y Y;

[0317] cuando R^3 tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un cicloalquilo o cicloalqueno C_3-C_8 opcionalmente sustituido, el cicloalquilo o cicloalqueno C_3-C_8 opcionalmente sustituido es



doble carbono-carbono mostrado es entre el carbono portador del grupo R^3 y Y; y

[0318] en el que el heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido formado por R^4 conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Z es



[0319] Modo de realización 55

[0320] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 46-54, en la que:

en R^1 :

el -O-(cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido) es -O-ciclobutilo, -O-ciclopropilo, -O-ciclohexilo, -O-ciclopentilo, -O-(4,4-difluorociclohexilo), -O-(espiro[2.3]hexan-5-ilo), -O-(espiro[3.3]heptan-2-ilo), -O-(3-clorociclobutilo), -O-(biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo), -O-(biciclo[2.2.1]heptan-1-ilo), -O-(1-cianociclopentanilo), -O-(3,3-difluorociclobutilo), -O-(2-hidroxiciclohexilo), -O-cicloheptilo, -O-(2-fluorociclohexilo), -O-(3,3-difluorociclopentilo), -O-(2-fluorociclohexilo) u -O-(2,2-difluorociclopentilo),

[0321] el -O-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido) es etoxi, isopropoxi o ciclopropilmetiloxi;

[0322] el -O-(arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido) es fenoxi, 4-clorofenoxi, 3-fluorofenoxi, 2-clorofenoxi, 3-clorofenoxi, 2-fluorofenoxi, *p*-toliloxi, 3,5-difluorofenoxi, 4-fluoro-3-metilfenoxi, 3,5-diclorofenoxi, 4-cianofenoxi, 3,4-dimetilfenoxi, *m*-toliloxi, 4-etilfenoxi, 3-etilfenoxi, *o*-toliloxi, 2-hidroxifenoxi, 3-hidroxifenoxi, 4-hidroxifenoxi, 3-cloro-5-fluorofenoxi, 3-aminofenoxi, naftalen-1-oxi o fenoxi- d_5 ;

[0323] el -O-(heteroarilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) es piridin-2-iloxi o piridin-3-iloxi;

[0324] el -O-(heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido) es -O-tetrahidro-2H-piran-4-ilo u -O-tetrahidro-2H-piran-3-ilo; y

[0325] el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido es ciclohexilo;

[0326] en R²:

[0327] el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido es metilo; y

[0328] en R³:

[0329] el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido es ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopropilo, hidroxiciclopentilo, fluorociclopentilo, metilciclobutilo, metilciclopropilo, fenilciclopropilo, metilciclopentilo, difluorociclobutilo, fluorociclopentilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilo, o (trifluorometil)ciclopropilo o espiro[2.3]hexan-5-ilo;

[0330] el cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido es ciclopentenilo;

[0331] el arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido es fenilo;

[0332] el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido es metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, hidroxipropanilo, fluopropanilo, metoxipropanilo, difluoroetilo, difluoropropilo, (metilciclopropil)metilo, perfluoroetilo o ciclopropildifluorometilo;

[0333] el alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido es 2-metilprop-1-en-1-ilo;

[0334] el NR₂ es -N(H)(ciclopentilo), -N(H)(metilo), -N(metilo)(etilo), -N(metilo)(isopropilo), -N(etilo)₂ o -N(metilo)(trifluoroetilo);

[0335] el -N(R)(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido) es N(metilo)(ciclopropilo);

[0336] el -S-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido) es metiltiol;

[0337] el -O-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido) es trifluoroetoxi o metoxi;

[0338] el -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido) es ciclopentiloxi o ciclopropiloxi; y

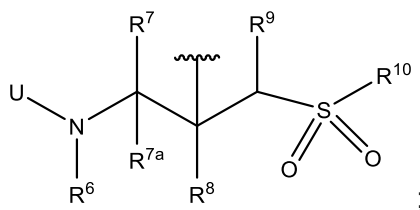
[0339] el heterociclilo o hetrociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido es tetrahydrofuranilo, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, metoxiazetadin-1-ilo, 2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilo, tetrahidropiranilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, dihidropiranilo, 5,6-dihidro-2H-piran-3-ilo, dimetilpirrolidinilo, 2,2-dimetilpirrolidin-1-ilo, difluoropirrolidinilo, metilciclobutilo, pirrolidinilo, pirrolidin-1-ilo, metilpirrolidinilo, 2-metilpirrolidin-1-ilo, azetidino, azetidino-1-ilo, fluoroazetidino, 3-fluoroazetidino-1-ilo, difluoroazetidino o 3,3-difluoro-azetidino-1-ilo;

[0340] en R⁵:

[0341] el alquilo C₁-C₆ es metilo;

[0342] el -NR₂ es -NH₂; y

[0343] el -N(R)-C(=O)-(alquilo C₁-C₆) es -N(H)-C(=O)-CH₃.

[0344] Modo de realización 56

[0345] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 46-55, en la que Q es Q¹, es decir, Q es:

en el que  indica el punto de unión y U, R⁶, R⁷, R^{7a}, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se define en el modo de realización 46.

[0346] Modo de realización 57

[0347] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 56, en la que:

[0348] el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R⁷ es metilo, etilo, isopropilo, metoximetilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiloximetilo, tolilo, -CH(CH₃)-OCH₃, difluoroetilo, fenoximetilo, -CH₂-C(=O)-N(CH₃)₂ o *terc*-butoximetilo, difluorometoximetilo;

[0349] el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido de R⁷ es ciclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, -CH₂-S-CH₃, difluorociclohexilo;

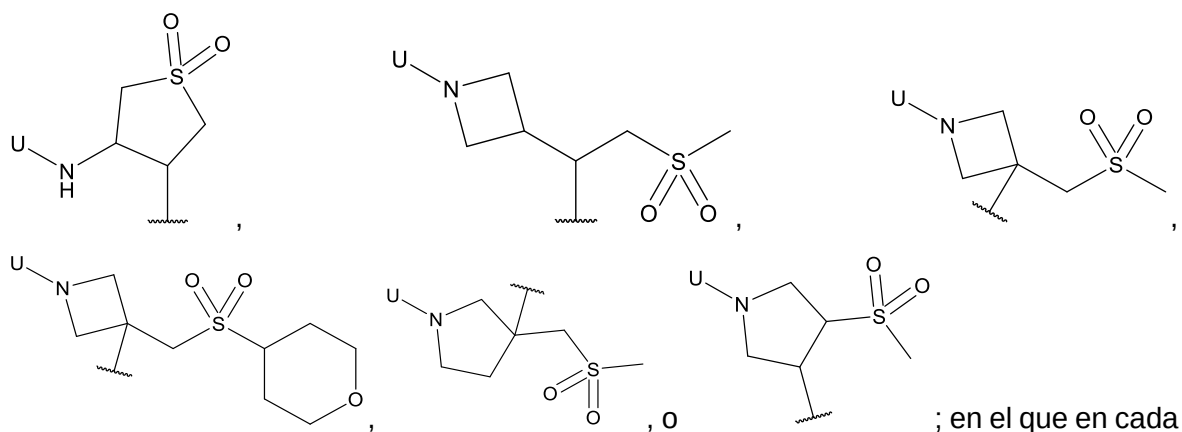
[0350] el heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido de R⁷ es tetrahidropiranilo o tetrahydro-2H-piran-4-ilo;

[0351] el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R¹⁰ es metilo;

[0352] el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido de R¹⁰ es ciclopropilo; y

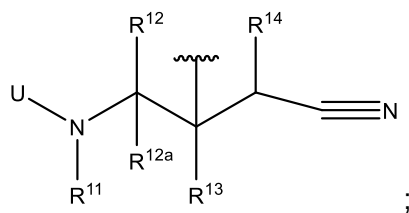
[0353] el heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente de R¹⁰ es tetrahidropiranilo o tetrahydro-2H-piran-4-ilo;

[0354] o en el que Q¹ es:



[0355] Modo de realización 58

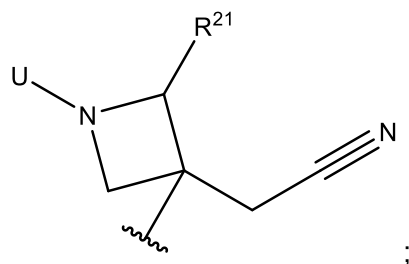
[0356] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 46-55, en la que Q es Q², es decir, Q es:



en el que  indica el punto de unión, y U, R¹¹, R¹², R^{12a}, R¹³, y R¹⁴ son como se define en el modo de realización 46.

[0357] Modo de realización 59

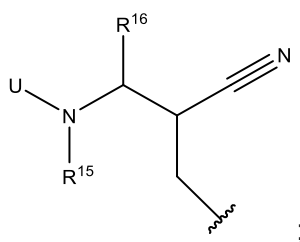
[0358] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 58, en la que Q² es



en el que R²¹ es H o alquilo C₁-C₆; en el que  indica el punto de unión.

[0359] Modo de realización 60

[0360] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 46-55, en la que Q es Q³, es decir, Q es:



en el que  indica el punto de unión, y U, R¹⁵, y R¹⁶ son como se define en el modo de realización 46.

[0361] Modo de realización 61

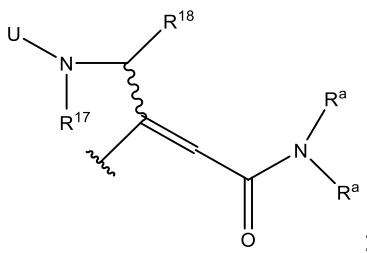
[0362] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 60, en la que:

[0363] el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R¹⁶ es metilo; y

[0364] el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido de R¹⁶ es ciclopropilo.

[0365] Modo de realización 62

[0366] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 46-55, en la que Q es Q⁴, es decir, Q es:



en el que  indica el punto de unión, y U, R¹⁷, R¹⁸, y R^a son como se define en el modo de realización 46.

[0367] Modo de realización 63

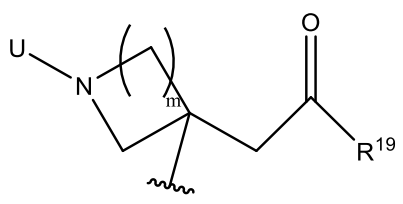
[0368] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 62, en la que:

[0369] el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R¹⁸ es metilo; y

[0370] el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido es metilo.

[0371] Modo de realización 64

[0372] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 46-55, en la que Q es Q⁵, es decir, Q es:



en el que  indica el punto de unión, y U, m, y R¹⁹ son como se define en el modo de realización 46.

[0373] Modo de realización 65

[0374] La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con el modo de realización 64, en la que:

[0375] el alquilo C₁-C₆ de R¹⁹ es metilo; y

[0376] el -O-(alquilo C₁-C₆) de R¹⁹ es metoxi.

[0377] Modo de realización 66

[0378] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1 a 30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A, 21A-29A y 39-41, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

[0379] Modo de realización 66A

[0380] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1 a 30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A, 21A-29A y 39-41, o una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

[0381] Modo de realización 66B

[0382] Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los modos de realización 1 a 30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A, 21A-29A y 39-41 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

[0383] Modo de realización 67

[0384] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 66, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

[0385] Modo de realización 67A

[0386] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 66, o una sal farmacéuticamente aceptable, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

[0387] Modo de realización 67B

[0388] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 66, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

[0389] Modo de realización 68

[0390] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 67, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.

[0391] Modo de realización 68A

[0392] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 67, o una sal farmacéuticamente aceptable, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.

[0393] Modo de realización 68B

[0394] Un compuesto para su uso de acuerdo con el modo de realización 67, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.

[0395] Modo de realización 69

[0396] Un procedimiento para medir la actividad de helicasa WRN en un ensayo que comprende ATP y un compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A, 21A-29A y 39-41, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo de actividad de helicasa WRN.

[0397] Modo de realización 69A

[0398] Un procedimiento para medir actividad de helicasa WRN en un ensayo que comprenden ATP y un compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A, 21A-29A y 39-41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo de actividad de helicasa WRN.

[0399] Modo de realización 69B

[0400] Un procedimiento para medir la actividad de helicasa WRN en un ensayo que comprende ATP y un compuesto de acuerdo con cualquiera de los modos de realización 1-30, 2.1, 2.2, 21.1, 21.1A, 21A-29A y 39-41. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo *in vitro*. En algunos modos de realización, el ensayo es un ensayo de actividad de helicasa WRN.

Administración y composición farmacéutica

[0401] En general, los compuestos descritos en el presente documento se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes con utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto descrito en el presente documento pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día, aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día, o aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo. 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 la salud relativa del paciente, la potencia del compuesto que se utiliza, la ruta y forma de administración, y otros factores.

[0402] En general, los compuestos descritos en el presente documento se administrarán como composiciones farmacéuticas mediante cualquiera de las siguientes rutas: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio), parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraesternal o subcutánea) tópica (por ejemplo, aplicación a la piel), o a través de un implante. La forma preferente de administración es la oral usando una pauta posológica diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de afección. Las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidas, polvos, formulaciones de liberación mantenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada.

[0403] La elección de la formulación depende de diversos factores tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas, que incluyen comprimidos con recubrimiento entérico o de liberación retardada, se prefieren las píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacéutica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran poca biodisponibilidad en base al principio de que la biodisponibilidad se puede incrementar

mediante el incremento del área superficial es decir, la disminución del tamaño de partícula. Por ejemplo, la patente de EE. UU. núm. 4,107,288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1000 nm en las que el material activo tiene como soporte una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de EE. UU. núm. 5,145,684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacéutica se pulveriza a nanopartículas (tamaño promedio de partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y a continuación se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad notablemente alta.

[0404] Las composiciones comprenden en general, un compuesto descrito en el presente documento en combinación con al menos un portador/excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables no son tóxicos, ayudan a la administración, y no afectan negativamente el beneficio terapéutico del compuesto. Dicho excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que esté en general disponible para un experto en la técnica.

[0405] Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche en polvo descremada y similares. Los excipientes líquidos y semisólido se pueden elegir de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y diversos aceites, que incluyen los originados del petróleo, animales, vegetales o sintéticos, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los portadores líquidos preferentes, en particular para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

[0406] Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto descrito en el presente documento en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este propósito son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

[0407] Otros adecuado excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 20ma ed., 2000).

[0408] El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por los expertos en la técnica. Típicamente, la formulación contendrá, en base al por ciento en peso (% en peso), aproximadamente 0,01-99,99 % en peso de un compuesto descrito en base a la formulación total, donde el resto es uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 1-80 % en peso.

[0409] Un compuesto descrito en el presente documento se puede usar en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que un compuesto descrito en el presente documento o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. Dicho(s) otro(s) fármaco(s) se puede(n) administrar, mediante una ruta y en una cantidad comúnmente usada para estos, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto descrito en el presente documento. Cuando un compuesto descrito en el presente documento se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene dichos otros fármacos y un compuesto descrito en el presente documento. Sin embargo, la politerapia también puede incluir tratamientos en los que un compuesto descrito en el presente documento y uno o más de otros fármacos se administran en programas superpuestos diferentes. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, un compuesto descrito en el presente documento y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis menores que cuando se usa cada uno individualmente.

[0410] En consecuencia, una composición farmacéutica descrita en el presente documento puede incluir además aquellas que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de un compuesto descrito en el presente documento. Los sujetos que se pueden tratar usando los procedimientos descritos en el presente documento son sujetos que tienen un cáncer caracterizado por un fenotipo MSI-H. En algunos modos de realización, el fenotipo MSI-H se caracteriza por la presencia de un cambio en la longitud de la secuencia de ADN en al menos dos de los marcadores mononucleótido o dinucleótido seleccionados del grupo que consiste en BAT25, BAT26, D25123, D55346 y D175250. En algunos modos de realización, el fenotipo MSI-H se caracteriza por la presencia de cambios en la longitud de la secuencia de ADN en al menos dos marcadores mononucleótido seleccionados del grupo que consiste en NR-21, NR-24, BAT-25, BAT-26 y NR-27/Mono-27 en el sistema de análisis de MSI comercializado por Promega Corporation (Madison, Wisconsin, EE. UU.). En algunos modos de realización, el cáncer tiene una insuficiencia en la reparación de emparejamientos erróneos (MMRd). En algunos modos de realización, la MMRd es causada por una mutación en los genes de MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 y/o EPCAM. En algunos modos de realización, la MMRd es causada por una mutación en los genes de MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y/o EPCAM. En algunos modos de realización, la MMRd es causada por una mutación en el gen de MLH1. En algunos modos de realización, el cáncer tiene adicionalmente una mutación que da como

resultado una pérdida de función de ARID1A. En algunos modos de realización, la MMRd es causada por una mutación o silenciamiento epigenético de promotores de genes de MMR.

[0411] Los tipos de cáncer pueden incluir, por ejemplo, un cáncer MSI-H, carcinoma corticosuprarrenal, carcinoma de vejiga, carcinoma de mama, carcinoma de células escamosas de cuello uterino, adenocarcinoma endocervical, colangiocarcinoma, leucemia linfocítica crónica, un cáncer colorrectal, adenocarcinoma de colon, un cáncer de ovario, linfoma cutáneo de linfocitos T, neoplasia linfoide linfoma difuso de linfocitos B grandes, carcinoma esofágico, glioblastoma multiforme, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cromóforo de riñón, carcinoma de células papilares renales de riñón, leucemia mieloide aguda, glioma de bajo grado, carcinoma hepatocelular de hígado, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de pulmón, mesotelioma, carcinoma nasofaríngeo, cistadenocarcinoma seroso ovárico, adenocarcinoma pancreático, feocromocitoma, paraganglioma, adenocarcinoma de próstata, adenocarcinoma rectal, sarcoma, melanoma cutáneo de la piel, adenocarcinoma de estómago, tumor de células germinales testiculares, carcinoma de tiroides, timoma, carcinoma endometrial del cuerpo uterino, carcinosarcoma uterino, melanoma uveal, leucemia mieloide aguda pediátrica, neuroblastoma pediátrico, tumor de Wilms pediátrico de alto riesgo o cualquier otro tipo de cáncer como se describe en el presente documento. El cáncer puede ser de estadio temprano o avanzado (por ejemplo, un cáncer recurrente o metastásico). En algunos modos de realización, el sujeto ha recibido tratamiento antineoplásico anterior. En algunos modos de realización, el sujeto no se ha tratado previamente con un tratamiento antineoplásico. En algunos modos de realización, el cáncer es resistente a inmunoterapia (por ejemplo, un inhibidor de punto de regulación como se describe en el presente documento). En algunos modos de realización, el cáncer es resistente a un tratamiento dirigido. En algunos modos de realización, la resistencia terapéutica es impulsada por la insuficiencia en MMR, tal como la resistencia al tratamiento endocrino en cánceres de mama y la resistencia al tratamiento dirigido (por ejemplo, temozolomida) en glioblastomas.

[0412] MSI-H se puede encontrar en muchos tipos de cánceres, que incluyen sin limitación cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de células renales, adenocarcinoma retroperitoneal, sarcoma, cáncer de pulmón microcítico, cáncer intestinal pequeño y cáncer de tiroides.

[0413] Politerapias: Un agente que reduce el nivel y/o actividad de WRN en una célula en un sujeto como se describe en el presente documento, se puede administrar solo o en combinación con un tratamiento antineoplásico adicional. El tratamiento antineoplásico puede ser un agente terapéutico adicional (por ejemplo, otros agentes que tratan el cáncer o los síntomas asociados con este) o en combinación con otros tipos de tratamientos para tratar el cáncer (por ejemplo, tratamientos radiológicos o procedimientos quirúrgicos). En algunos modos de realización, el segundo agente terapéutico se selecciona en base al tipo de tumor, tejido tumoral de origen, estadio del tumor o estado mutacional. En los tratamientos combinados, las dosificaciones de uno o más de los agentes terapéuticos se pueden reducir respecto a las dosificaciones estándar cuando se administran solos. Por ejemplo, las dosis se pueden determinar empíricamente a partir de combinaciones y permutaciones de fármacos o se pueden deducir por análisis isobolográfico (por ejemplo, Black et al., *Neurology* 65:S3-S6 (2005)). En este caso, las dosificaciones de los agentes o compuestos cuando se combinan deberán proporcionar un efecto terapéutico.

[0414] En algunos modos de realización, el tratamiento antineoplásico es un inhibidor de punto de regulación. En algunos modos de realización, el inhibidor de punto de regulación es un anticuerpo inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo monoespecífico, tal como un anticuerpo monoclonal). El anticuerpo puede ser humanizado o completamente humano. En algunos modos de realización, el inhibidor de punto de regulación es una proteína de fusión, por ejemplo, una proteína de fusión al receptor de Fc. En algunos modos de realización, el inhibidor de punto de regulación es un agente, tal como un anticuerpo, que interactúa con una proteína de punto de regulación. En algunos modos de realización, el inhibidor de punto de regulación es un agente, tal como un anticuerpo, que interactúa con el ligando de una proteína de punto de regulación. En algunos modos de realización, el inhibidor de punto de regulación es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o inhibidor de molécula pequeña) de CTLA-4 (por ejemplo, un anticuerpo o una proteína de fusión anti-CTLA4, tal como ipilimumab/YERVOY® o tremelimumab). En algunos modos de realización, el inhibidor de punto de regulación es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o inhibidor de molécula pequeña) de PD-1 (por ejemplo, nivolumab/OPDIVO®; pembrolizumab/ KEYTRUDA®; o pidilizumab/CT-011). En algunos modos de realización, el inhibidor de punto de regulación es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o inhibidor de molécula pequeña) de PDL1 (por ejemplo, MPDL3280A1RG7446/atezolizumab; MED14736/ durvalumab; MSB0010718C/avelumab; BMS 936559/cemiplimab). En algunos modos de realización, el inhibidor de punto de regulación es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o fusión a Fc o inhibidor de

molécula pequeña) de PDL2 (por ejemplo, una proteína de fusión PDL2/Ig, tal como AMP 224). En algunos modos de realización, el inhibidor de punto de regulación es un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo inhibidor o inhibidor de molécula pequeña) de B7-H3 (por ejemplo, MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAGS, VISTA, KIR, 2B4, CDi60, CGEN-15049, CHK1, CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7, o una combinación de los mismos.

[0415] En algunos modos de realización, el tratamiento antineoplásico es un producto biológico, tal como una citocina (por ejemplo, interferón o una interleucina (por ejemplo, IL-2)) usada en el tratamiento antineoplásico. En algunos modos de realización el producto biológico es un agente antiangiogénico, tal como un agente anti-VEGF, por ejemplo, bevacizumab (AVASTIN®). En algunos modos de realización el producto biológico es un producto biológico basado en inmunoglobulina, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo completamente humano, una proteína de fusión a Fc o un fragmento funcional de la misma) que se une como agonista a una diana para estimular una respuesta antineoplásica, o se une como antagonista a un antígeno importante del cáncer. Dichos agentes incluyen RITUXAN® (Rituximab); ZENAPAX® (Daclizumab); SIMIJECT® (Basiliximab); SYNAGIS® (Palivizumab); REMICADE® (Infliximab); HERCEPTIN® (Trastuzumab); MYLOTARG™ (Gemtuzumab ozogamicin); CAMPATH® (Alemtuzumab); ZEVALIN® (Ibritumomab tiuxetán); HUMIRA® (Adalimumab); XOLAIR® (Omalizumab); BEXXAR® (Tositumomab-I-131); RAPTIVA® (Efalizumab); ERBITUX® (Cetuximab); AVASTIN® (Bevacizumab); TYSABRI® (Natalizumab); ACTEMRA® (Tocilizumab); VECTIBIX® (Panitumumab); LUCENTIS® (Ranibizumab); SOLIRIS® (Eculizumab); CIMZIA® (Certolizumab pegol); SIMPONI® (Golimumab); ILARIS® (Canakinumab); STELARA® (TJstekinumab); ARZERRA® (Ofatumumab); PROLIA® (Denosumab); Numax (Motavizumab); ABThrax (Raxibacumab); BENLYSTA® (Belimumab); YERVOY® (Ipilimumab); ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin); PERJETA® (Pertuzumab); KADCYLA® (Ado -trastuzumab emtansina); y GAZYVA® (Obinutuzumab). También se incluyen los conjugados anticuerpo-fármaco.

[0416] En algunos modos de realización, el tratamiento antineoplásico es un agente quimioterápico (por ejemplo, un agente citotóxico u otro compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer). Estos incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, análogos de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores relacionados, alcaloides ymca, epipodopiilotoxinas, antibióticos, L-asparaginasa, inhibidores de topoisomerasas, interferones, complejos de coordinación de platino, urea sustituida con antracenodiona, derivados de metil hidrazina, supresores cortico suprarrenales,

adrenocorticoesteroides, progestinas, estrógenos, antiestrógenos, irógenos, antiandrógeno y análogo de la hormona liberadora de gonadotropina. También se incluye 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, irenotecán, oxaliplatino, capecitabina, paclitaxel y doxetaxel. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterápicos incluyen agentes alquilantes, tales como tiotepa y ciclosfosfamida; sulfonatos de alquilo, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocadona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (que incluye el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (que incluye sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (que incluye los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mequioretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos de enedina (por ejemplo, calicheamicina, especialmente calicheamicina gammall y calicheamicina omegall (ver, por ejemplo, Agnew, Chem. Intl. Ed Engl. 33:183-186 (1994))); dinemicina, que incluye dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de enedina de cromoproteínas relacionadas), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorrubicina, que incluye morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamici olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo; análogos de ácido fólico, tales como denopterina, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano,

testolactona; antiprurritales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico, tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxurea; lentinán; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxana; rizoxina; sizofurán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido; ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE®, formulación de paclitaxel en nanopartículas modificadas con albúmina, sin cremophor (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), y TAXOTERE® doxetaxel (Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); clorambucil; GEMZAR® gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® vinorelbina; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; XELODA®; ibandronato; irinotecán (por ejemplo, CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; capecitabina; y sales farmacéuticamente aceptables, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores. Se pueden usar dos o más agentes quimioterápicos en un cóctel a administrar en combinación con el primer agente terapéutico descrito en el presente documento. Los regímenes de dosificación adecuados de las quimioterapias combinadas se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en Saltz et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999), y Douillard et al., Lancet 355(9209):1041-1047 (2000).

[0417] En algunos modos de realización, el tratamiento antineoplásico es un tratamiento de transferencia adoptiva de linfocitos T. En algunos modos de realización, el linfocito T es un linfocito T activado. El linfocito T se puede modificar para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR). Los linfocitos T modificados con CAR (CAR-T) se pueden generar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, los linfocitos CAR-T se pueden generar mediante la introducción de un vector de expresión adecuado que codifica el CAR para un linfocito T. Antes de la expansión y la modificación genética de los linfocitos T, se obtiene una fuente de linfocitos T de un sujeto. Los linfocitos

T se pueden obtener a partir de un número de fuentes, que incluyen células mononucleares de sangre periférica, médula ósea, tejido de ganglio linfático, sangre de cordón umbilical, tejido tímico, tejido de un sitio de infección, ascitis, derrame pleural, tejido esplénico y tumores. En determinados modos de realización de la presente invención, se puede usar cualquier número de líneas de linfocitos T disponibles en la técnica. En algunos modos de realización, el linfocito T es un linfocito T autólogo. Ya sea antes o después de la modificación genética de los linfocitos T para expresar una proteína conveniente (por ejemplo, un CAR), los linfocitos T se pueden activar y expandir en general usando procedimientos como se describe, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. núm. 6,352,694; 6,534,055; 6,905,680; 6,692,964; 5,858,358; 6,887,466; 6,905,681; 7,144,575; 7,067,318; 7,172,869; 7,232,566; 7,175,843; 5,883,223; 6,905,874; 6,797,514; 6,867,041; y la publicación de solicitud de patente de EE. UU. núm. 20060121005.

[0418] El tratamiento antineoplásico adicional puede ser un tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional es radioterapia, crioterapia, hipertermia y/o extirpación quirúrgica de tejido tumoral.

[0419] En cualquiera de los modos de realización de combinación descritos en el presente documento, el agente que reduce el nivel y/o actividad de WRN en una célula en un sujeto y agentes terapéuticos adicional se administran simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden. El agente que reduce el nivel y/o actividad de WRN en una célula en un sujeto se pueden administrar inmediatamente, hasta 1 hora, hasta 2 horas, hasta 3 horas, hasta 4 horas, hasta 5 horas, hasta 6 horas, hasta 7 horas, hasta 8 horas, hasta 9 horas, hasta 10 horas, hasta 11 horas, hasta 12 horas, hasta 13 horas, 14 horas, hasta horas 16, hasta 17 horas, hasta 18 horas, hasta 19 horas hasta 20 horas, hasta 21 horas, hasta 22 horas, hasta 23 horas hasta 24 horas, o hasta 1-7, 1-14, 1-21 o 1-30 días antes o después del agente terapéutico adicional (por ejemplo, un tratamiento antineoplásico).

EJEMPLOS

Abreviaturas

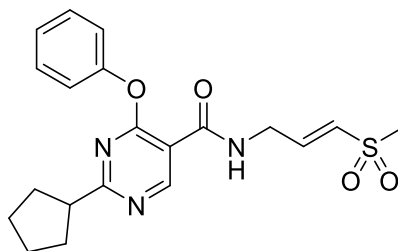
%	Por ciento
°C	Grados Celsius
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sodio
ac.	Acuoso
Boc	Terc-butiloxycarbonilo
BuLi	Butil litio
CDI	1,1'-Carbonildiimidazol
cm	Centímetro

CO	Monóxido de carbono
CO ₂	Dióxido de carbono
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de cesio
D ₂ O	Óxido de deuterio, agua pesada
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Peryodinano de Dess-Martin
DMSO	Dimetilsulfóxido
dtbbpy	4,4'-Di-terc-butil-2,2'-bipiridina
EA	Acetato de etilo
Et ₂ O	Dietiléter
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FA	Ácido fórmico
g	Gramo
h	Hora
H ₂	Hidrógeno gaseoso
H ₂ O	Agua
HATU	Hexafluorofosfato de azabenzotriazol tetrametil uronio
HBr	Ácido bromhídrico
concentrado	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
IPA	Isopropanol
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
L	Litro
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LC-MS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
LED	Diodo emisor de luz
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
M	Molar
m/z	Proporción de masa respecto a carga
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
MgSO ₄	Sulfato de magnesio (anhidro)
min	Minuto
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mmol	Milimol
MTBE	Éter metil terciario-butílico
N	Normal
N ₂	nitrógeno gaseoso
Na ₂ S ₂ O ₃	Tiosulfato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio (anhidro)
NaClO ₂	Clorito de sodio
NaH	Hidruro de sodio

NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
NaOEt	Etóxido de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaOMe	Metóxido de sodio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ HCO ₃	Bicarbonato de amonio
O ₂	Oxígeno gaseoso
Pd(OH) ₂	Hidróxido de paladio
Pd/C	Paladio sobre carbono
PE	Éter de petróleo
pH	Potencial de hidrógeno
POCl ₃	Cloruro de fosforilo
PPh ₃	Trifenilfosfina
psi	Libra por pulgada cuadrada
PTSA	Ácido p-toluenosulfónico
rac	Racémico
Rf	Factor de retardo
rt	Temperatura ambiente
sat.	Saturado
SFC	cromatografía de fluido supercrítico
SiO ₂	Dióxido de silicio, gel de sílice
SO ₂ Cl ₂	Cloruro de sulfurilo
tBuOK	terc-Butóxido de potasio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
μm	Micrómetro
W	Watts
ZnCl ₂	Cloruro de zinc

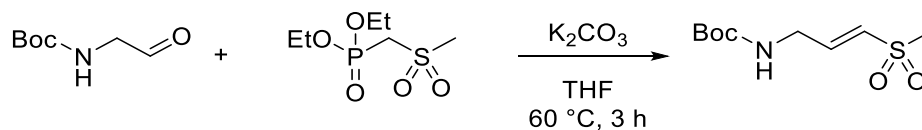
Ejemplo 1

[0420] (E)-2-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



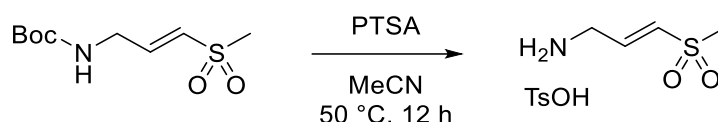
[0421] Procedimiento A

[0422] Etapa 1



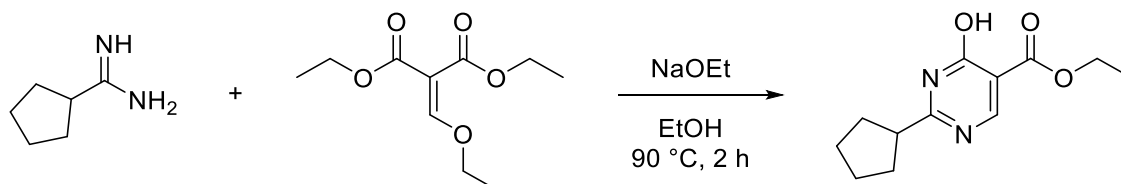
[0423] Una mezcla de dietil ((metilsulfonil)metil)fosfonato (6 g, 26,06 mmol), N-Boc-2-aminoacetaldehído (4,56 g, 28,67 mmol) y carbonato de potasio (9,00 g, 65,16 mmol) en THF (50 ml, 0,521 M) se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 120 g, eluyente de gradiente de 20~25 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar N-[(E)-3-metilsulfonilalil]carbamato de terc-butilo (5 g, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco.

[0424] Etapa 2



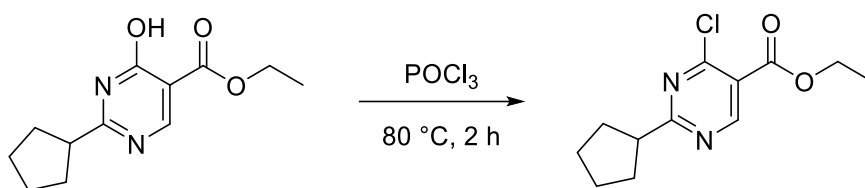
[0425] A una solución de N-[(E)-3-metilsulfonilalil]carbamato de terc-butilo (3 g, 12,75 mmol) en MeCN (40 ml, 0,319 M) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,91 g, 15,3 mmol). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta rt y se concentró bajo presión reducida para dar el ácido[(E)-3-metilsulfonilalil]amino 4-metilbencenosulfónico crudo como un sólido blanco (2,50 g, 64 % de rendimiento).

[0426] Etapa 3



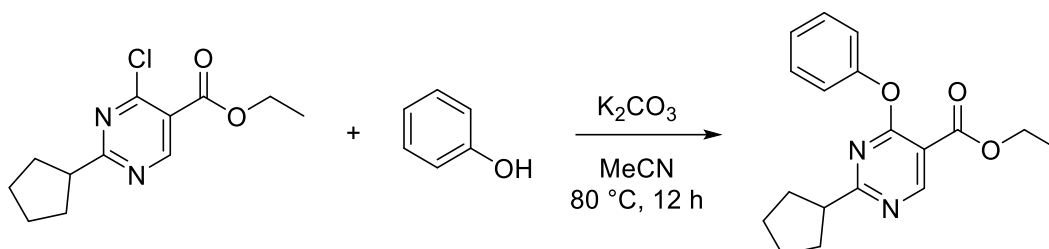
[0427] A una solución de ciclopentanocarboxamidina (1,0 g, 8,92 mmol) en etanol (15 ml, 0,594 M) se añadió NaOEt (1,82 g, 26,75 mmol) a 0 °C. Una solución de etoximetilenmalonato de dietilo (1,9 g, 8,92 mmol) en etanol (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla anterior durante 5 minutos. La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-ciclopentil-4-hidroxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (1,3 g, 62 %).

[0428] Etapa 4



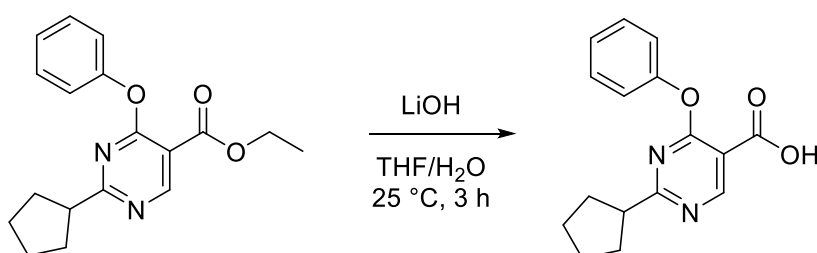
[0429] A una solución de 2-ciclopentil-4-hidroxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,12 mmol) en oxicloruro de fósforo (5 ml, 53,64 mmol, 1,645 g/ml). La mezcla se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para dar 4-cloro-2-ciclopentil-pirimidina-5-carboxilato de etilo crudo como un aceite marrón (0,5 g).

[0430] Etapa 5



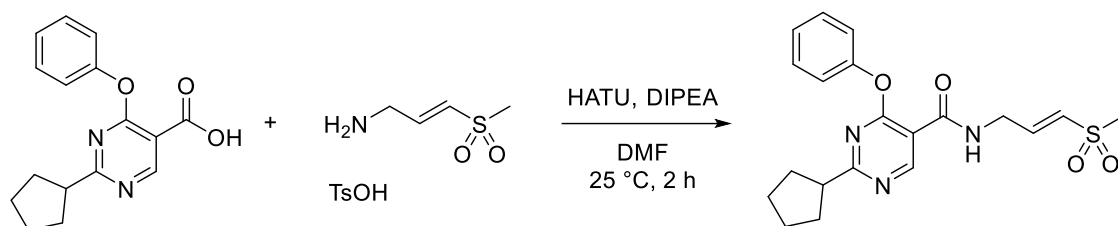
[0431] A una solución de 4-cloro-2-ciclopentil-pirimidina-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,79 mmol) y fenol (88,7 mg, 0,94 mmol) en MeCN (3 ml, 0,262 M), se añadió K_2CO_3 (326 mg, 2,36 mmol). Se agitó la mezcla a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-ciclopentil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo crudo como un sólido blanco (240 mg).

[0432] Etapa 6



[0433] A una solución de 2-ciclopentil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (240 mg, 0,77 mmol) en THF (3 ml, 0,128 M) se añadió hidróxido de litio monohidratado (96,9 mg, 2,31 mmol). Se agitó la mezcla a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La fase acuosa se ajustó a alrededor de pH = 5-6 mediante la adición progresiva de HCl 2 M. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó bajo presión reducida para dar ácido 2-ciclopentil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico crudo como un sólido blanco (200 mg).

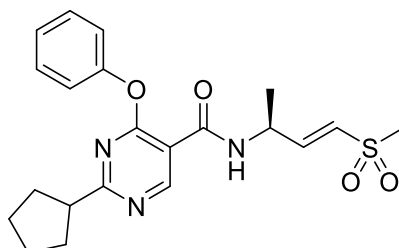
[0434] Etapa 7



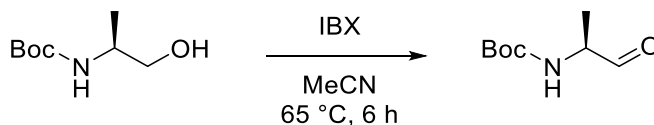
[0435] A una solución de ácido 2-ciclopentil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico (100 mg, 0,35 mmol) en DMF (2 ml, 0,176 M) se añadió ácido [(E)-3-metilsulfonilalil]amino 4-metilbencenosulfónico (113,5 mg, 0,37 mmol), HATU (200,6 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 1,06 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en DMF (2 ml), y la solución resultante se purificó por HPLC preparativa [columna: Welch Xtimate C18 100*25 mm*3 um, eluyente: agua(HCl al 0,04 %)/MeCN = 25 a 65 %, caudal: 25 ml/min] para dar el compuesto del título como un sólido blanco (34,3 mg, 24 % de rendimiento). LC-MS m/z: 402,1 [M+1].

Ejemplo 2

[0436] (S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0437] Etapa 1

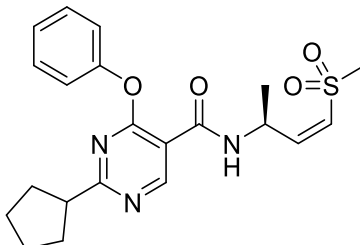


[0438] A una solución de Boc-L-alaninol (10 g, 57,07 mmol) en MeCN (1 L, 0,0571 M) se añadió 1-hidroxi-1-oxo-1λ5,2-benziodoxol-3-ona (40,0 g, 142,67 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó a 65 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo crudo como un aceite amarillo (10 g).

[0439] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,1 [M+1].

Ejemplo 3

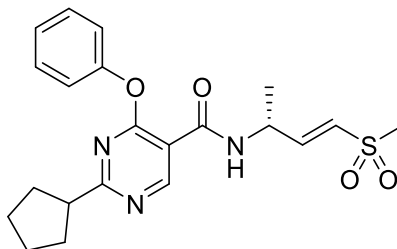
[0440] (S,Z)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0441] Usando el isómero de olefina minoritario N-[(Z,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 para el compuesto del ejemplo 2, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,2 [M+1].

Ejemplo 4

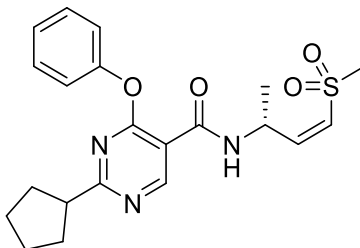
[0442] (R,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0443] Usando N-[(1R)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,1 [M+1].

Ejemplo 5

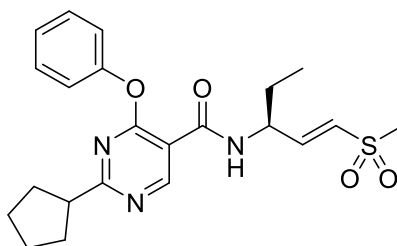
[0444] (R,Z)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0445] Usando el isómero de olefina minoritario N-[(Z,1R)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]carbamato de terc-butilo obtenido en la etapa 1 para el compuesto del ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,2 [M+1].

Ejemplo 6

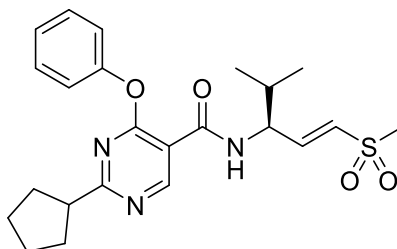
[0446] (S,E)-2-ciclopentil-N-(1-(metilsulfonyl)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0447] Usando N-[(1S)-1-(hidroximetil)propil]carbamato de terc-butilo/IBX/MeCN para preparar 1-hidroxi-1-oxo-1λ5,2-benziodoxol-3-ona para la etapa 1 y NaH como la base para la etapa 1 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 430,2 [M+1].

Ejemplo 7

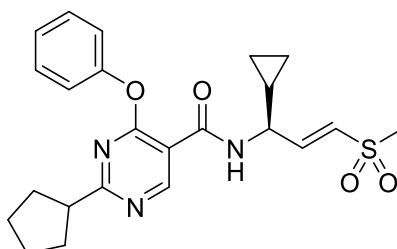
[0448] (S,E)-2-ciclopentil-N-(4-metil-1-(metilsulfonyl)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



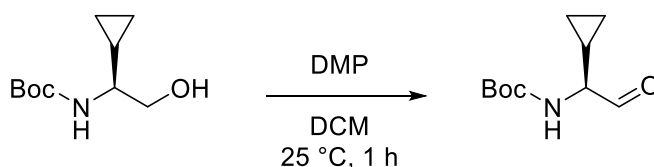
[0449] Usando Boc-D-valinol/IBX para preparar N-[(1S)-1-formil-2-metil-propil]carbamato de terc-butilo para la etapa 1 y NaH como la base en la etapa 1 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 444,2 [M+1].

Ejemplo 8

[0450] (S,E)-2-ciclopentil-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0451] Etapa 1

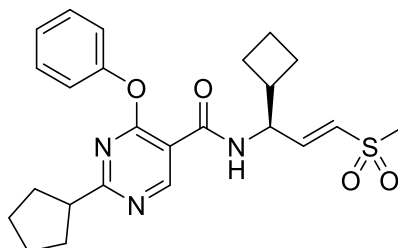


[0452] A una solución de N-[(1S)-1-ciclopropil-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo (500 mg, 2,48 mmol) en DCM (8 ml, 0,311 M) se añadió peryodinano de Dess–Martin (2,1 g, 4,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora bajo N₂. La mezcla se filtró y la torta del filtro se enjuagó con DCM (3 x 15 ml). A continuación los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 12 g, que se eluye con 0 % a 8 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (300 mg, 61 % de rendimiento).

[0453] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato/NaH en la etapa 1 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 442,1 [M+1].

Ejemplo 9

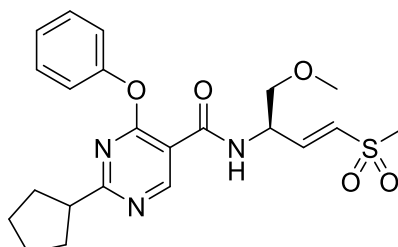
[0454] (S,E)-N-(1-ciclobutil-3-(metilsulfonil)alil)-2-ciclopentil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



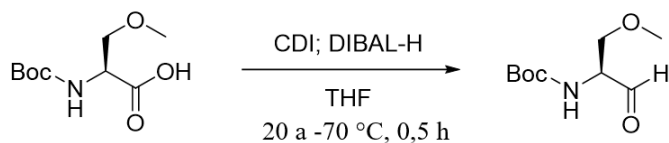
[0455] Usando N-[(1S)-1-ciclobutil-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo/peryodinano de Dess-Martin/DCM para preparar N-[(1S)-1-ciclobutil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo para la etapa 1 y NaH como la base para la etapa 1 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 456,1 [M+1].

Ejemplo 10

[0456] (R,E)-2-ciclopentil-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0457] Etapa 1

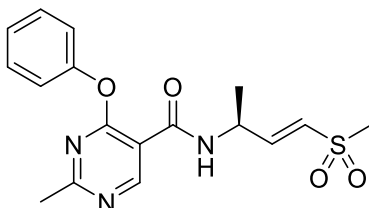


[0458] A una solución de ácido (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonyl]amino]-3-metoxipropanoico (5 g, 22,81 mmol) en THF (100 ml, 0,228 M) se añadió 1,1'-carbonil-diimidazol (4,07 g, 25,09 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a 20 °C, a continuación a la mezcla se añadió DIBAL-H (47,9 ml, 47,90 mmol, 1,23 g/ml) gota a gota a -70 °C. La mezcla se desactivó mediante la adición de sal de Seignette sat. (100 ml) y se agitó durante 30 minutos, a continuación se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar N-[(1S)-1-formil-2-metoxi-etil]carbamato de terc-butilo crudo como un aceite amarillo (3,20 g).

[0459] Usando N-[(1S)-1-formil-2-metoxi-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 446,1 [M+1].

Ejemplo 11

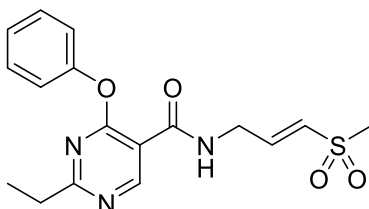
[0460] (S,E)-2-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0461] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y usando 4-hidroxi-2-metil-pirimidina-5-carboxilato de etilo en la etapa 4 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 362,1 [M+1].

Ejemplo 12

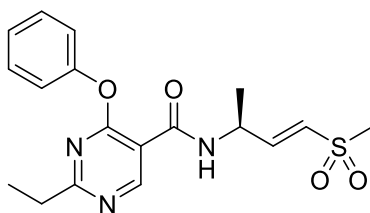
[0462] (E)-2-etil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0463] Usando clorhidrato de propanamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 362,2 [M+1].

Ejemplo 13

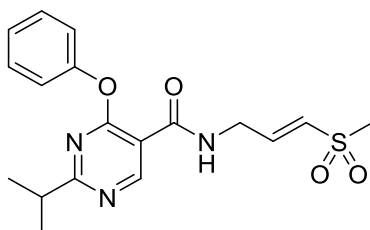
[0464] (S,E)-2-etil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0465] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y usando clorhidrato de propanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 376,2 [M+1].

Ejemplo 14

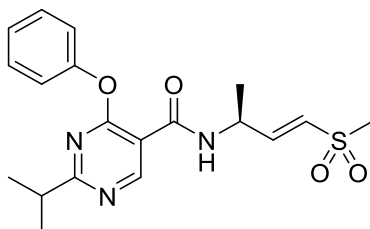
[0466] (E)-2-isopropil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0467] Usando clorhidrato de 2-metilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 376,1 [M+1].

Ejemplo 15

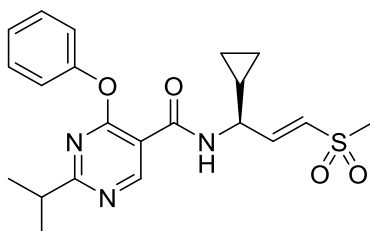
[0468] (S,E)-2-isopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0469] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y usando clorhidrato de 2-metilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 390,1 [M+1].

Ejemplo 16

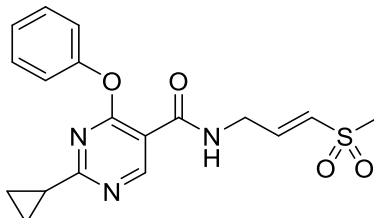
[0470] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-isopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0471] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y clorhidrato de 2-metilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,1 [M+1].

Ejemplo 17

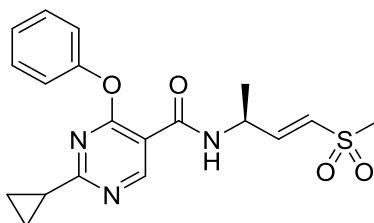
[0472] (E)-2-ciclopropil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0473] Usando ciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 374,0 [M+1].

Ejemplo 18

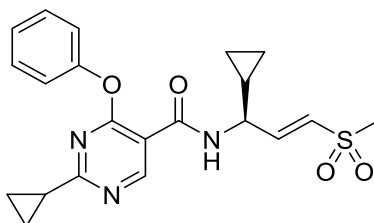
[0474] (S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0475] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y usando ciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 388,0 [M+1].

Ejemplo 19

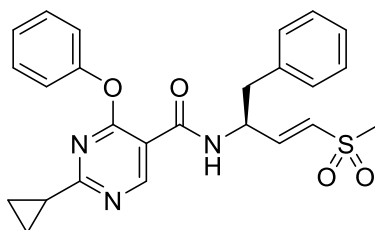
[0476] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(2-fluoropropan-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



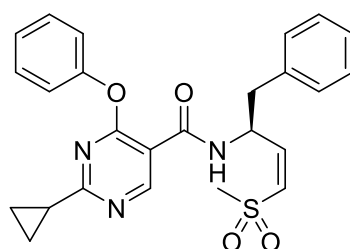
[0477] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y ciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 414,1 [M+1].

Ejemplos 20 y 21

[0478] (S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenilbut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida (ejemplo 20)



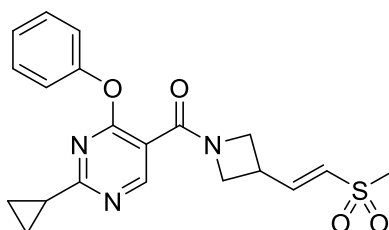
[0479] (S,Z)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenilbut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida (ejemplo 21)



[0480] Usando N-[(1S)-1-bencil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y ciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por HPLC preparativa (fase inversa, MeCN/H₂O (FA al 0,1 %) = 5 -95 %) para dar el pico 1 (isómero E, LC-MS m/z: 464,2 [M+1]) y el pico 2 (isómero Z, LC-MS m/z: 464,2 [M+1]).

Ejemplo 22

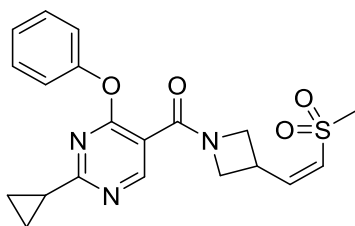
[0481] (2-ciclopropil-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-(2-(metilsulfonil)vinil)azetidin-1-il)metanona



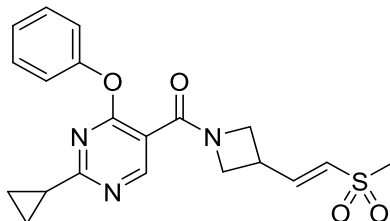
[0482] Usando 3-formilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo/^tBuLi para la etapa 1 y ciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título como una mezcla de isómero de olefina (E:Z = 1,6:1). LC-MS m/z: 400,2 [M+1].

Ejemplos 23 y 24

[0483] (Z)-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-(2-(metilsulfonil)vinil)azetidin-1-il)metanona (ejemplo 23)



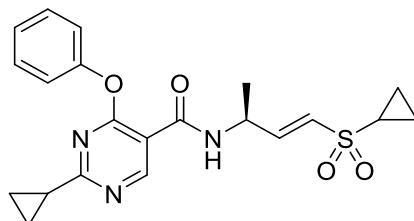
[0484] (E)-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-(2-(metilsulfonil)vinil)azetidin-1-il)metanona (ejemplo 24)



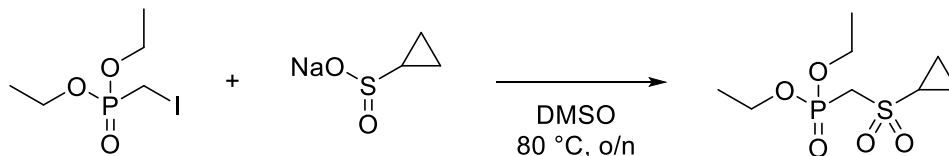
[0485] El compuesto del ejemplo 22 se separó por SFC quiral (columna: Chiralpak AS-3) para dar para dar el pico 1 (isómero Z, LC-MS m/z: 400,2 [M+1]) y el pico 2 (isómero E, LC-MS m/z: 400,2 [M+1]).

Ejemplo 25

[0486] (S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0487] Etapa 1



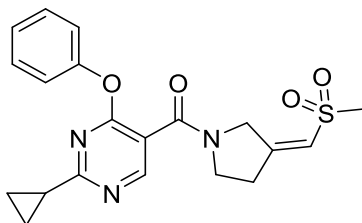
[0488] Una solución de ciclopropanosulfinato de sodio (922 mg, 7,19 mmol) en DMSO (6 ml, 0,600 M) se agitó durante 1 hora a rt para disolver completamente la sal. A continuación se añadió yodometilfosfonato de dietilo (0,60 ml, 3,60 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadió ciclopropanosulfinato de sodio adicional (922 mg, 7,19 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 M y salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró en presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de fase normal usando Biotage Isolera (0-10 % de MeOH/DCM) para dar

dietoxifosforilmetilsulfonilciclopropano como un aceite amarillo (432 mg, 47 % de rendimiento).

[0489] Usando dietoxifosforilmetilsulfonilciclopropano/N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y usando ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 414,0 [M+1].

Ejemplo 26

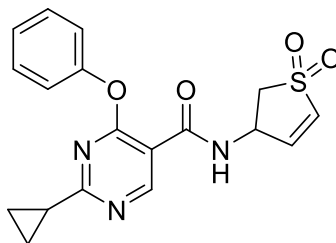
[0490] (2-ciclopropil-4-fenoxi-pirimidin-5-il)-[(3Z)-3-(metilsulfonilmetilen)pirrolidin-1-il]metanona



[0491] Usando N-Boc-3-pirrolidinona/NaH para la etapa 1 y ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 400,0 [M+1].

Ejemplo 27

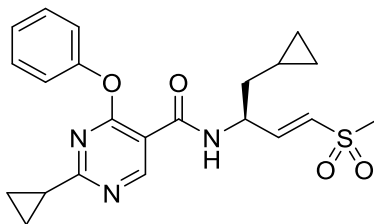
[0492] 2-ciclopropil-N-(1,1-dióxido-2,3-dihidrotiofen-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

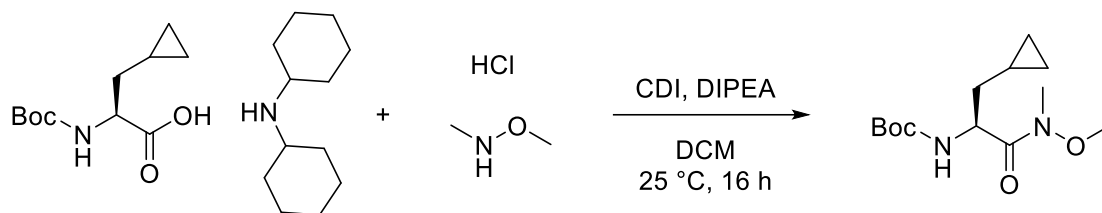


[0493] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A con ácido 2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxílico y 1,1-dióxido de 3-amino-2,3-dihidrotiofeno, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 372,0 [M+1].

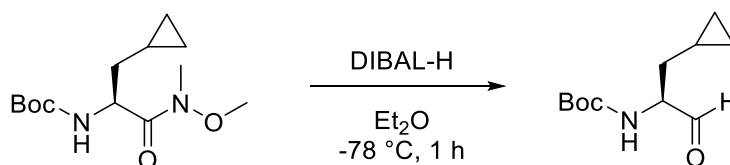
Ejemplo 28

[0494] (S,E)-2-ciclopropil-N-(1-ciclopropil-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0495] Etapa 1

[0496] CDI (592 mg, 3,65 mmol) se añadió lentamente a una solución de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropil-propanoico; N-ciclohexilciclohexanamina (1,0 g, 2,44 mmol) en DCM y se agitó a rt durante 30 minutos hasta que cesó el desprendimiento de CO₂. DIPEA (0,64 ml, 3,65 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción seguido de la adición de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina sólido (356 mg, 3,65 mmol). Después de completada la adición, la mezcla resultante se agitó a rt durante 16 horas. A continuación la reacción se desactivó mediante la adición de agua y la solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para dar N-[(1S)-1-(ciclopropilmetil)-2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo crudo (356 mg).

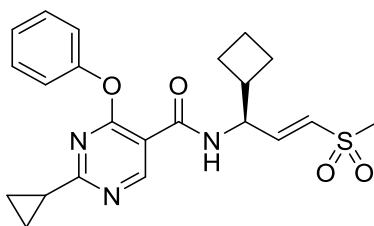
[0497] Etapa 2

[0498] DIBAL-H (0,86 ml, 4,8 mmol) se añadió gota a gota a una solución de N-[(1S)-1-(ciclopropilmetil)-2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (356 mg, 1,31 mmol) en Et₂O a -78 °C. Después de 1 hora, el exceso de DIBAL-H se desactivó mediante la adición de EtOAc, y la mezcla se agitó durante unos 15 minutos adicionales a -78 °C. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de ácido cítrico y Et₂O (15 ml), y las capas se agitaron ligeramente y a continuación se separaron. A continuación la capa acuosa se lavó con Et₂O (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase normal (SiO₂, EtOAc/heptanos = 0-100 %) para dar N-[(1S)-1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo (209,8 mg, 74 % de rendimiento).

[0499] Usando N-[(1S)-1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/Cs₂CO₃ en la etapa 1 y ciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 428,0 [M+1].

Ejemplo 29

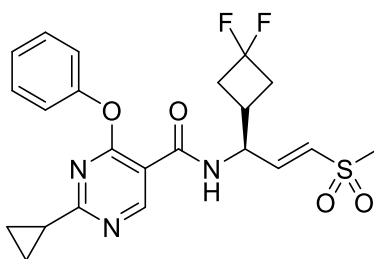
[0500] (S,E)-N-(1-ciclobutil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0501] Usando ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclobutil-acético en la etapa 1 y siguiendo el procedimiento para el compuesto del ejemplo 28, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 428,0 [M+1].

Ejemplo 30

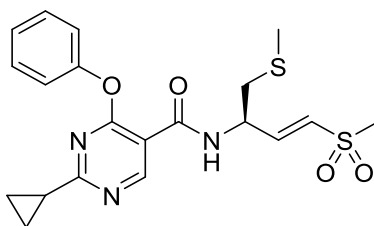
[0502] (S,E)-2-ciclopropil-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0503] Usando ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3,3-difluorociclobutil)acético en la etapa 1 y siguiendo el procedimiento para el compuesto del ejemplo 28, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 464,0 [M+1].

Ejemplo 31

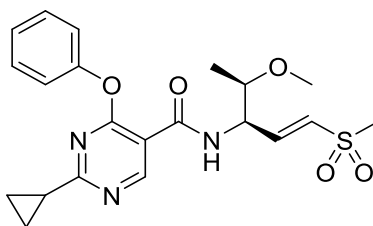
[0504] (R,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonyl)-1-(metiltio)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0505] Usando ácido (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metilsulfanil-propanoico en la etapa 1 y siguiendo el procedimiento para el compuesto del ejemplo 28, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 434,0 [M+1].

Ejemplo 32

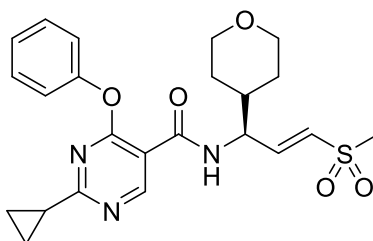
[0506] 2-ciclopropil-N-((3R,4R,E)-4-metoxi-1-(metilsulfonyl)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0507] Usando ácido (2S,3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-butanoico en la etapa 1 para seguir el procedimiento para el compuesto del ejemplo 28, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 432,0 [M+1].

Ejemplo 33

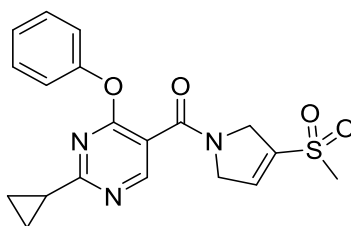
[0508] (S,E)-2-ciclopropil-N-(3-(metilsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



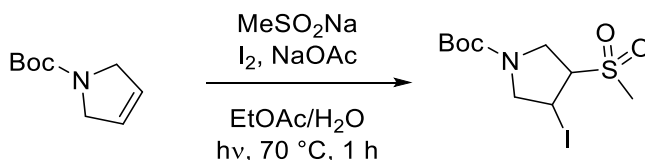
[0509] Usando ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-tetrahidropiran-4-il-acético en la etapa 1 para seguir el procedimiento para el compuesto del ejemplo 28, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 458,0 [M+1].

Ejemplo 34

[0510] (2-ciclopropil-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-(metilsulfonyl)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metanona



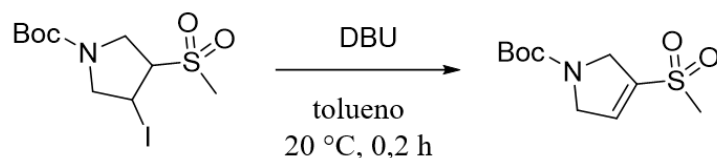
[0511] Etapa 1



[0512] Una mezcla de 2,5-dihidro-1h-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,91 mmol), metanosulfinato de sodio (1,2 g, 11,82 mmol), yodo (1,65 g, 6,50 mmol) y acetato de sodio (727 mg, 8,86 mmol) en acetato de etilo (15 ml, 0,236 M) y agua (10 ml, 0,236 M) se agitó a 70 °C (iluminada con lámpara de 1000 W) durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió

en $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado acuoso (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, eluyente de gradiente de 30~60 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar 3-yodo-4-metilsulfonyl-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (600 mg, 27 % de rendimiento).

[0513] Etapa 2

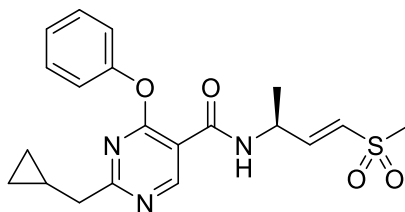


[0514] A una mezcla de 3-yodo-4-metilsulfonyl-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,60 mmol en tolueno (3 ml, 0,533 M) se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (292,1 mg, 1,92 mmol) a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla se lavó con HCl ac. (1 N, 3 ml), NaHCO_3 sat. (3 ml) y salmuera (3 ml), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , PE:EtOAc= 1:1) para dar 3-metilsulfonyl-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (400 mg).

[0515] Usando 3-metilsulfonyl-2,5-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 2 y ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 386,0 [M+1].

Ejemplo 35

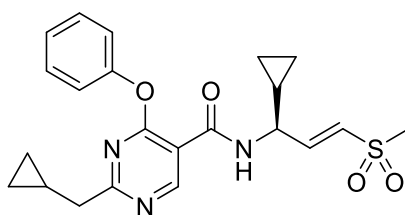
[0516] (S,E)-2-(ciclopropilmetil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0517] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2-ciclopropilacetamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 402,1 [M+1].

Ejemplo 36

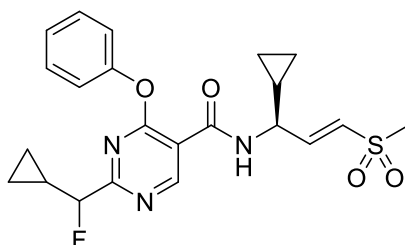
[0518] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-(ciclopropilmetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



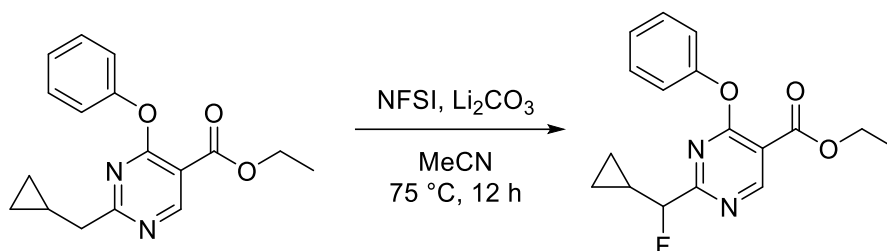
[0519] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y 2-ciclopropilacetamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 428,1 [M+1].

Ejemplo 37

[0520] N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(ciclopropilfluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0521] Etapa 1

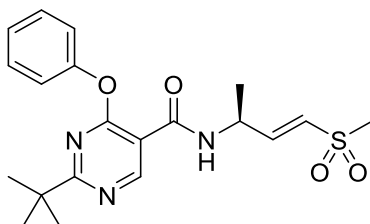


[0522] A una solución de 2-(ciclopropilmetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (100,3 mg, 0,34 mmol) en MeCN (10 ml, 0,034 M) se añadió carbonato de litio (127,6 mg, 1,68 mmol) y N-fluorobencenosulfonimida (530,3 mg, 1,68 mmol). Se agitó la mezcla a 75 °C durante 12 horas bajo N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con H₂O (8 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en DMF (1 ml), y la solución resultante se purificó por HPLC preparativa (Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um, gradiente de agua(NH₄HCO₃)-MeCN: 30-50 % B, 25 ml/min) para dar 2-[ciclopropil(fluoro)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (10 mg, 9,4 % de rendimiento).

[0523] Siguiendo la etapa 6 con 2-[ciclopropil(fluoro)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 446,1 [M+1].

Ejemplo 38

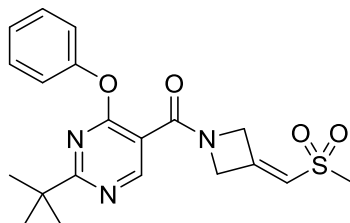
[0524] (S,E)-2-(1-metilciclopropil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0525] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y clorhidrato de 1-metilciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 402,0 [M+1].

Ejemplo 39

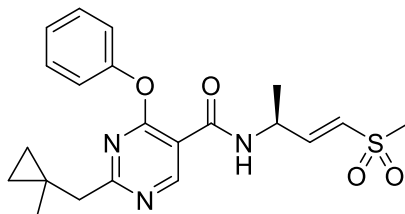
[0526] (2-(1-metilciclopropil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonyl)metilen)azetidin-1-il)metanona



[0527] Usando 3-oxoazetidina-1-carboxilato de t-butilo/NaH en la etapa 1 y clorhidrato de 1-metilciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 400,0 [M+1].

Ejemplo 40

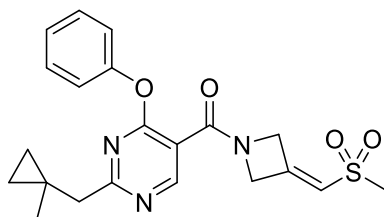
[0528] (S,E)-2-((1-metilciclopropil)metil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0529] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2-(1-metilciclopropil)acetamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,0 [M+1].

Ejemplo 41

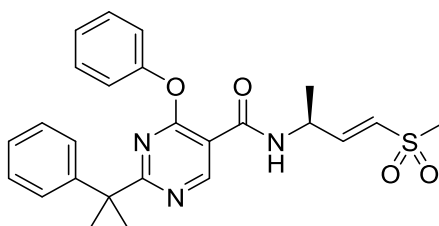
[0530] 2-((1-metilciclopropil)metil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonyl)metil)azetidin-1-il)metanona



[0531] Usando 3-oxoazetidina-1-carboxilato de t-butilo/NaH en la etapa 1 y 2-(1-metilciclopropil)acetamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 414,0 [M+1].

Ejemplo 42

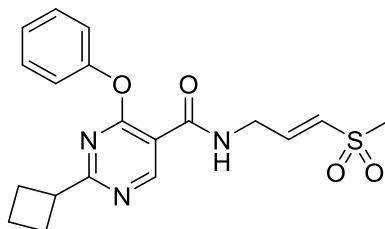
[0532] (S,E)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(1-fenilciclopropil)pirimidina-5-carboxamida



[0533] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 1-fenilciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 464,0 [M+1].

Ejemplo 43

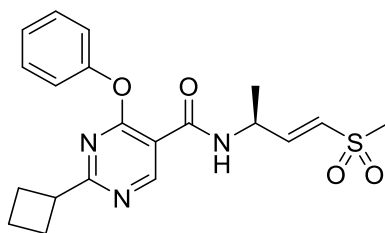
[0534] (E)-2-ciclobutil-N-(3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0535] Usando ciclobutanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 388,1 [M+1].

Ejemplo 44

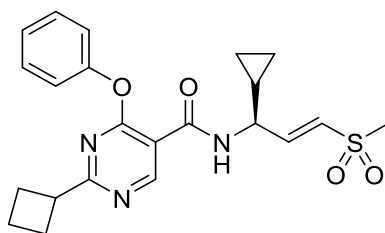
[0536] (S,E)-2-ciclobutil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0537] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y usando clorhidrato de ciclobutanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 402,1 [M+1].

Ejemplo 45

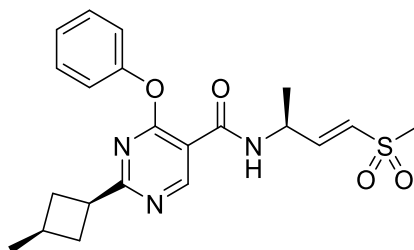
[0538] (S,E)-2-ciclobutil-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



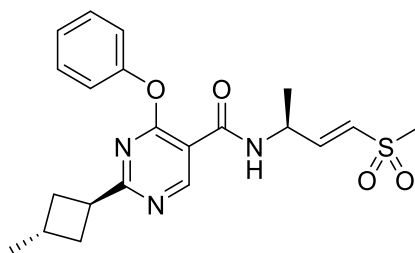
[0539] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y clorhidrato de ciclobutanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 428,1 [M+1].

Ejemplos 46 y 47

[0540] 2-((1s,3R)-3-metilciclobutil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida (ejemplo 46)



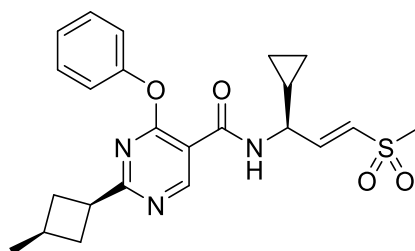
[0541] 2-((1r,3S)-3-metilciclobutil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida (ejemplo 47)



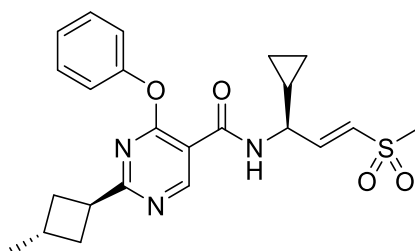
[0542] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y 3-metilciclobutanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD-3) para dar el pico 1 (compuesto del ejemplo 46) (LC-MS m/z: 416,2 [M+1]) y el pico 2 (compuesto del ejemplo 47) (LC-MS m/z: 416,2 [M+1]).

Ejemplos 48 y 49

[0543] N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-((1s,3R)-3-metilciclobutil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida (ejemplo 48)



[0544] N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-((1r,3S)-3-metilciclobutil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida (ejemplo 49)

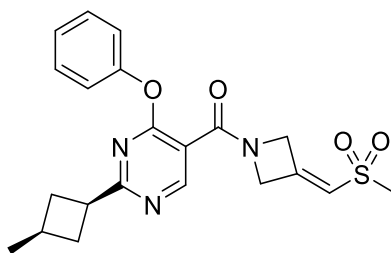


[0545] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y 3-metilciclobutanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por HPLC quiral (columna: Waters Xbridge BEH C18 (100*30 mm*10 um), fase móvil agua(NH₄HCO₃)-MeCN, gradiente 30-65 % B, caudal: 60 ml/min) para dar el pico 1 (compuesto del ejemplo 48) (LC-MS m/z: 442,2 [M+1]) y el pico 2 (compuesto del ejemplo 49)

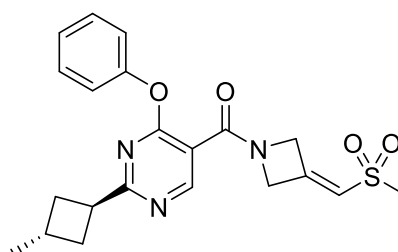
[0546] ((LC-MS m/z: 442,2 [M+1]).

Ejemplos 50 y 51

[0547] 2-((1s,3s)-3-metilciclobutil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)azetidín-1-il)metanona (ejemplo 50)



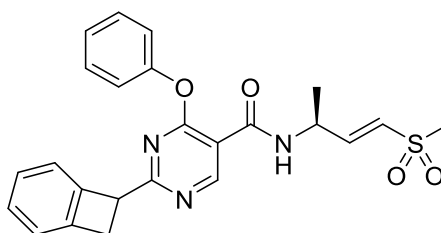
[0548] 2-((1r,3r)-3-metilciclobutil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)azetidín-1-il)metanona (ejemplo 51)



[0549] Usando 3-oxoazetidina-1-carboxilato de t-butilo/NaH para la etapa 1 y 3-metilciclobutanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por SFC quiral (columna: Daicel ChiralPak IC (250 mm*30 mm*10 um), fase móvil MeOH neutro) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 414,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 414,2 [M+1]).

Ejemplo 52

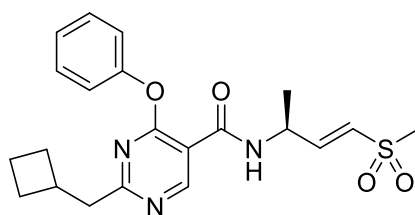
[0550] 2-(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0551] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno-7-carboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 450,0 [M+1].

Ejemplo 53

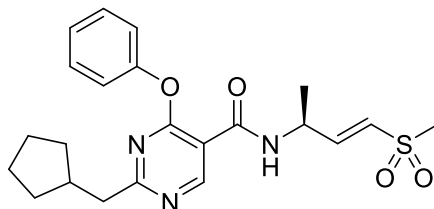
[0552] (S,E)-2-(ciclobutilmetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0553] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2-ciclobutilacetamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,2 [M+1].

Ejemplo 54

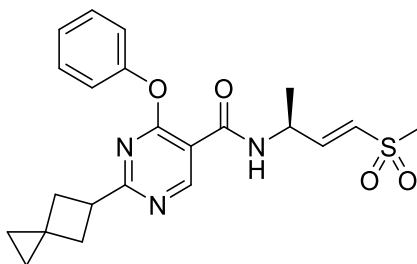
[0554] (S,E)-2-(ciclopentilmetil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



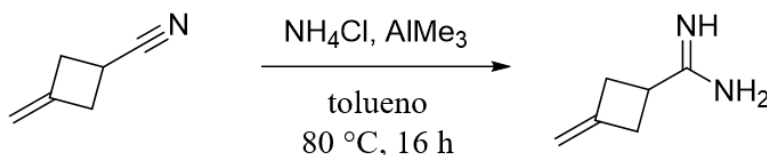
[0555] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2-ciclopentilacetamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 430,2 [M+1].

Ejemplo 55

[0556] (S,E)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(espiro[2.3]hexan-5-il)pirimidina-5-carboxamida



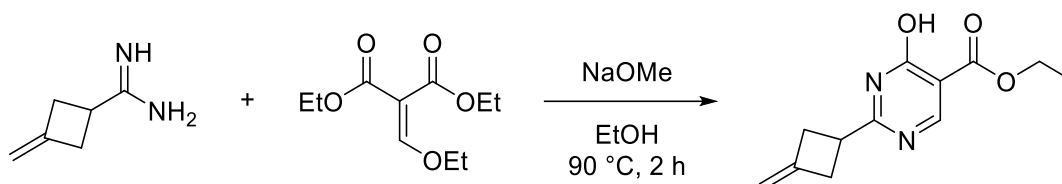
[0557] Etapa 1



[0558] A una solución de cloruro de amonio (1,90 g, 35,43 mmol) en tolueno (50 ml, 0,644 M) se añadió trimetilaluminio (16,1 ml, 32,21 mmol, 2 M) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. A continuación 3-metilenciclobutanocarbonitrilo (3 g, 32,21 mmol) se añadió gota a gota en la mezcla. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas bajo N₂. La

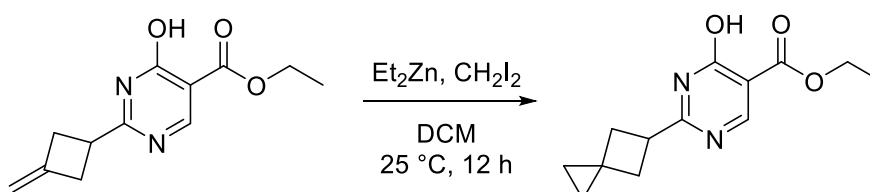
mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura y se vertió lentamente en una suspensión de gel de sílice en DCM (15 ml) y se agitó durante 10 minutos. La sílice se filtró y se lavó con MeOH (3 x 20 ml). El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar 3-metilenciclobutanocarboxamidina cruda como un sólido blanco (2,35 g, 66 % de rendimiento).

[0559] Etapa 2



[0560] A una solución de 3-metilenciclobutanocarboxamidina (4,3 g, 39,03 mmol) en etanol (40 ml, 0,781 M) se añadió metanolato de sodio (23,4 ml, 117,1 mmol, 5 M) a 0 °C. Una solución de etoximetilenmalonato de dietilo (8,44 g, 39,03 mmol) en etanol (10 ml, 0,781 M) se añadió gota a gota a la mezcla durante 5 minutos. Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con H₂O (5 ml) y se ajustó el pH a ~6 con ácido cítrico saturado acuoso y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se trituró con MTBE (15 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con MTBE (20 ml) y se secó para dar 4-hidroxi-2-(3-metilenciclobutil) pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (3,6 g, 39 % de rendimiento).

[0561] Etapa 3

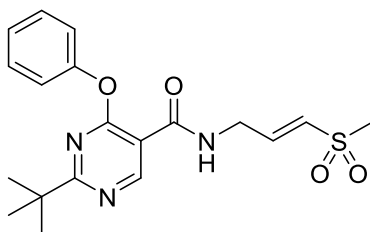


[0562] Se añadió diyodometano (1,7 ml, 21,35 mmol) a dietilzinc (21,4 ml, 21,35 mmol, 1 M) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 horas. A continuación 4-hidroxi-2-(3-metilenciclobutil)pirimidina-5-carboxilato de etilo (500 mg, 2,13 mmol) en DCM (1 ml, 2,135 M) se añadió lentamente a la mezcla a 0 °C. Después de agitar durante 2 horas a la temperatura, la mezcla se dejó calentar hasta rt y se agitó a 25 °C durante 12 horas. A continuación la mezcla se filtró y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc (3 x 5 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para dar 4-hidroxi-2-espiro[2.3]hexan-5-il-pirimidina-5-carboxilato de etilo crudo (160 mg).

[0563] Usando 4-hidroxi-2-espiro[2.3]hexan-5-il-pirimidina-5-carboxilato de etilo para seguir la etapa 4, 5, 6 y 7 (usando ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico) en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 428,2 [M+1].

Ejemplo 56

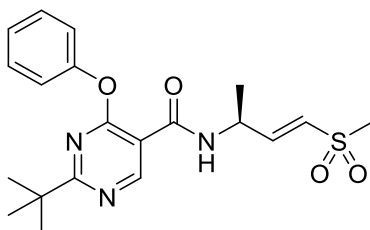
[0564] (E)-2-(terc-butil)-N-(3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0565] Usando clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 390,1 [M+1].

Ejemplo 57

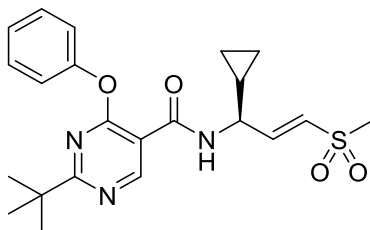
[0566] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0567] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 404,2 [M+1].

Ejemplo 58

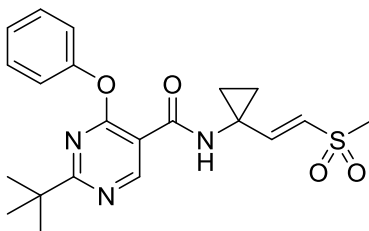
[0568] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0569] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 430,2 [M+1].

Ejemplo 59

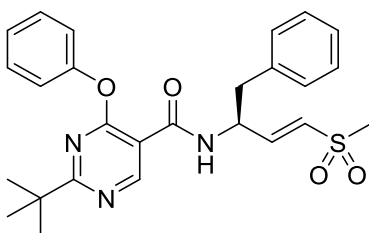
[0570] 2-(terc-butil)-N-(1-(2-(metilsulfonil)vinil)ciclopropil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



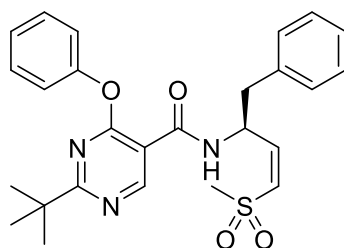
[0571] Usando N-[1-(hidroximetil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo/peryodinano de Dess-Martin/DCM para preparar éster terc-butílico del ácido (1-formil-ciclopropil)-carbámico para la etapa 1 y usando NaH como la base en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título como una mezcla de isómero de olefinas (E: Z = 3,7: 1). LC-MS m/z: 416,2 [M+1].

Ejemplos 60 y 61

[0572] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenilbut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida (ejemplo 60)



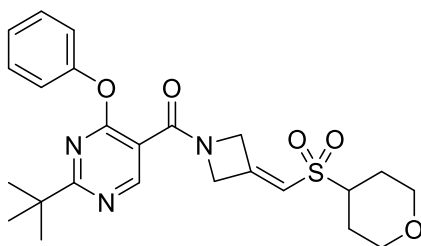
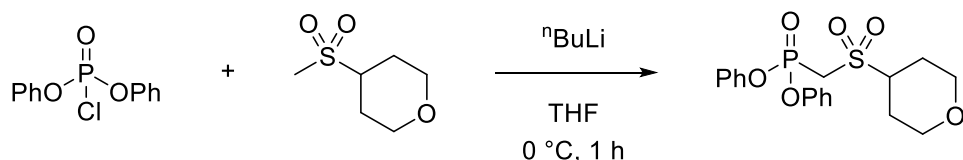
[0573] (S,Z)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)-1-fenilbut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida (ejemplo 61)



[0574] Usando N-[(1S)-1-bencil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por HPLC preparativa (fase inversa, MeCN/H₂O (FA al 0,1 %) = 5 -95 %) para dar el pico 1 (isómero E, LC-MS m/z: 480,2 [M+1]) y el pico 2 (isómero Z, LC-MS m/z: 480,0 [M+1]).

Ejemplo 62

[0575] (2-(terc-butil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)metilen)azetidín-1-il)metanona

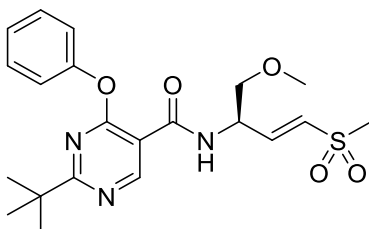
**[0576]** Etapa 1

[0577] A una solución de 4-metilsulfoniltetrahidropirano (580 mg, 3,53 mmol) en THF (5 ml, 0,122 M), se añadió solución de n-butil litio (3,1 ml, 7,77 mmol, 2,5 M) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 horas, a continuación se añadió fosforocloridato de difenilo (948,8 mg, 3,53 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de 0~40 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar 4-(difenoxifosforilmetilsulfonyl)tetrahidropirano como un sólido amarillo (1,0 g, 72 % de rendimiento).

[0578] Usando 4-(difenoxifosforilmetilsulfonyl)tetrahidropirano/3-oxoazetidina-1-carboxilato de t-butilo/NaH en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 472,1 [M+1].

Ejemplo 63

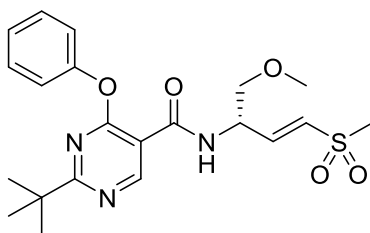
[0579] (R,E)-2-(terc-butil)-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0580] Usando N-[(1S)-1-formil-2-metoxi-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 434,2 [M+1].

Ejemplo 64

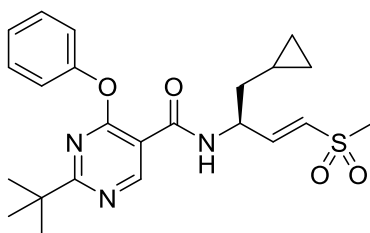
[0581] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0582] Usando ácido (2R)-2-[(terc-butoxi)carbonil]amino}-3-metoxipropanoico en la primera etapa para seguir el procedimiento para el compuesto del ejemplo 63, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 434,2 [M+1].

Ejemplo 65

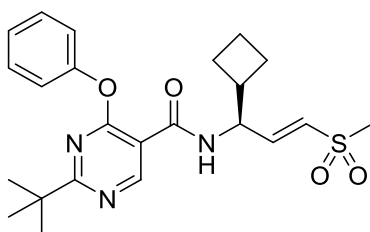
[0583] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-ciclopropil-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0584] Usando N-[(1S)-1-(ciclopropilmetil)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/Cs₂CO₃ en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 444,2 [M+1].

Ejemplo 66

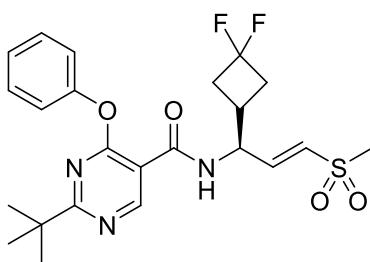
[0585] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-ciclobutil-3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0586] Usando N-[(1S)-1-ciclobutil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/Cs₂CO₃ en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 444,2 [M+1].

Ejemplo 67

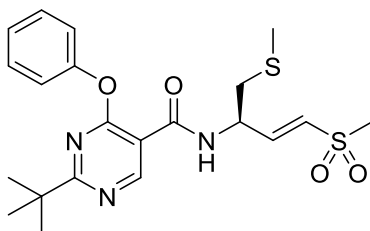
[0587] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0588] Usando N-[(1S)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/ Cs_2CO_3 en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 480,2 [M+1].

Ejemplo 68

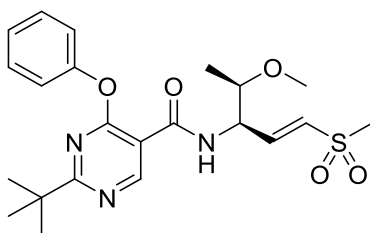
[0589] (R,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonyl)-1-(metiltio)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0590] Usando N-[(1R)-1-formil-2-metilsulfanil-etil]carbamato de terc-butilo/ Cs_2CO_3 en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 450,0 [M+1].

Ejemplo 69

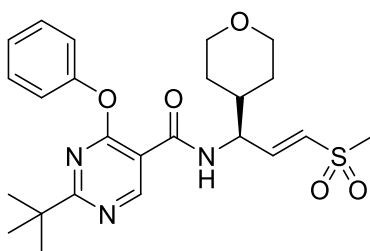
[0591] 2-(terc-butil)-N-((3R,4R,E)-4-metoxi-1-(metilsulfonyl)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0592] Usando N-[(1S,2R)-1-formil-2-metoxi-propil]carbamato de terc-butilo/ Cs_2CO_3 en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 448,2 [M+1].

Ejemplo 70

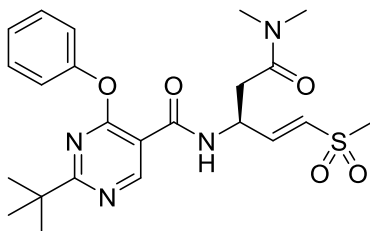
[0593] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(3-(metilsulfonyl)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0594] Usando N-[(1S)-2-oxo-1-tetrahidropiran-4-il-etil]carbamato de terc-butilo/ Cs_2CO_3 en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 474,2 [M+1].

Ejemplo 71

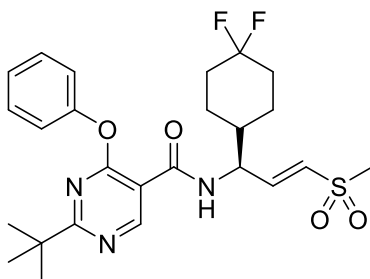
[0595] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(5-(dimetilamino)-1-(metilsulfonyl)-5-oxopent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0596] Usando ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(dimetilamino)-4-oxo-butanoico en la etapa 1 y después de la etapa 2 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 28, se obtuvo N-[(1S)-3-(dimetilamino)-1-formil-3-oxo-propil]carbamato de terc-butilo. Usando N-[(1S)-3-(dimetilamino)-1-formil-3-oxo-propil]carbamato de terc-butilo/ Cs_2CO_3 en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 475,2 [M+1].

Ejemplo 72

[0597] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

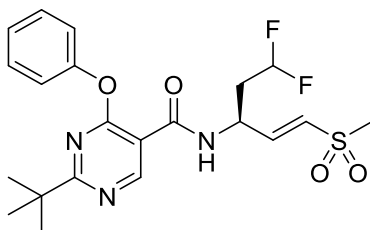


[0598] Usando ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(4,4-difluorociclohexil)acético en la etapa 1 y después de la etapa 2 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 28, se obtuvo N-[(1S)-1-(4,4-difluorociclohexilo)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo. Usando N-[(1S)-1-(4,4-difluorociclohexilo)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/ Cs_2CO_3 en la etapa 1 y

clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 508,2 [M+1].

Ejemplo 73

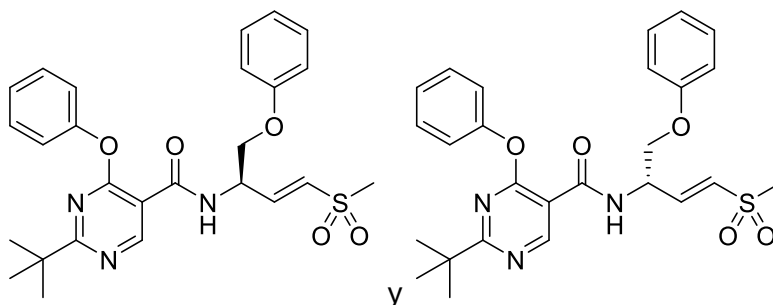
[0599] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(5,5-difluoro-1-(metilsulfonyl)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0600] Usando ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4-difluoro-butanoico en la etapa 1 y después de la etapa 2 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 28, se obtuvo N-[(1S)-3,3-difluoro-1-formil-propil]carbamato de terc-butilo. Usando N-[(1S)-3,3-difluoro-1-formil-propil]carbamato de terc-butilo/Cs₂CO₃ en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 454,0 [M+1].

Ejemplos 74 y 75

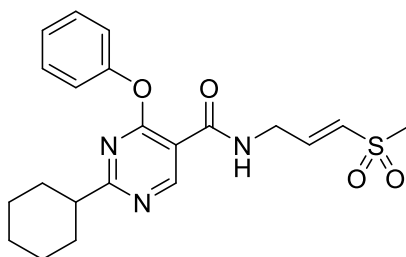
[0601] (R,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonyl)-1-fenoxibut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida/(S,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonyl)-1-fenoxibut-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0602] El ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenoxi-propanoico se convirtió en N-(1-formil-2-fenoxi-etil)carbamato de terc-butilo por medio de reducción con LiBH₄ seguido de oxidación con DMP. Usando N-(1-formil-2-fenoxi-etil)carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por SFC quiral (columna: Chiralpak IG-3) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 496,3 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 496,3 [M+1]). La estereoquímica absoluta de los compuestos del título no se estableció.

Ejemplo 76

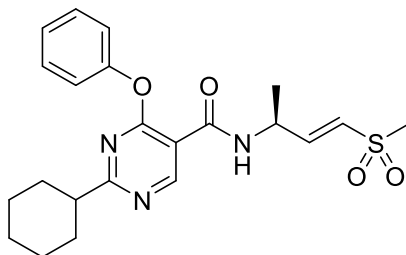
[0603] (E)-2-ciclohexil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0604] Usando clorhidrato de ciclohexanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,1 [M+1].

Ejemplo 77

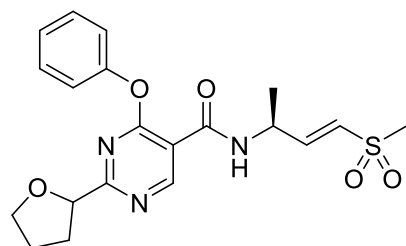
[0605] (S,E)-2-ciclohexil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0606] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y usando clorhidrato de ciclohexanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 430,2 [M+1].

Ejemplo 78

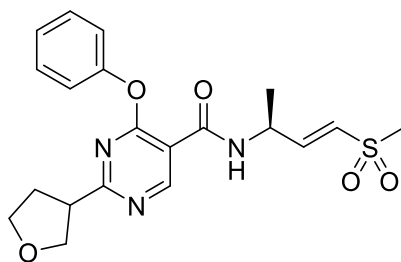
[0607] N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(tetrahydrofuran-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0608] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y tetrahydrofuran-2-carboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 418,1 [M+1].

Ejemplo 79

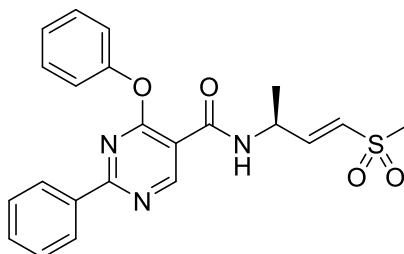
[0609] N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(tetrahydrofuran-3-il)pirimidina-5-carboxamida



[0610] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y tetrahidrofuran-3-carboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 418,1 [M+1].

Ejemplo 80

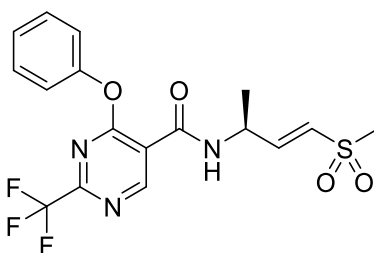
[0611] (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-fenilpirimidina-5-carboxamida



[0612] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y usando clorhidrato de benzamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 424,1 [M+1].

Ejemplo 81

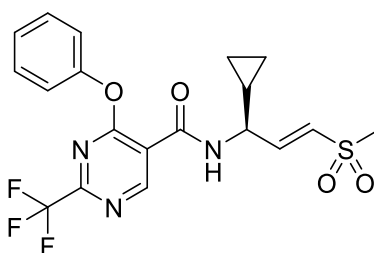
[0613] (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida



[0614] Comenzando en la etapa 5 y usando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo en la etapa 5 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la etapa 7 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,0 [M+1].

Ejemplo 82

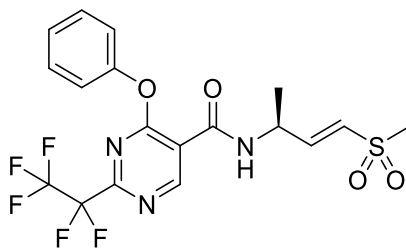
[0615] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxi-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxamida



[0616] Comenzando en la etapa 5 y usando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato de etilo en la etapa 5 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la etapa 7 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 442,1 [M+1].

Ejemplo 83

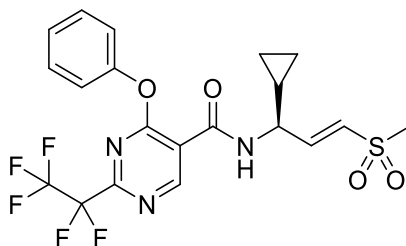
[0617] (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-(perfluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0618] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, 2,2,3,3,3-pentafluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 466,1 [M+1].

Ejemplo 84

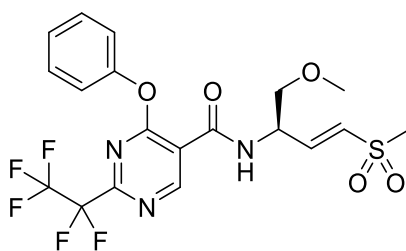
[0619] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(perfluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0620] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo /NaH en la etapa 1, 2,2,3,3,3-pentafluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 492,1 [M+1].

Ejemplo 85

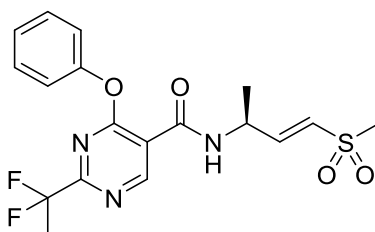
[0621] (R,E)-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-(perfluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



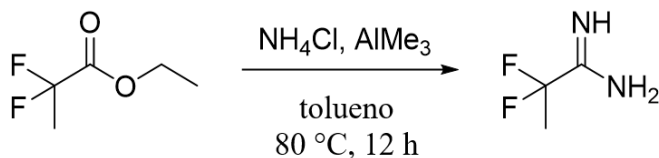
[0622] Usando N-[(1S)-1-formil-2-metoxi-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 2,2,3,3,3-pentafluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 496,1 [M+1].

Ejemplo 86

[0623] (S,E)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0624] Etapa 1

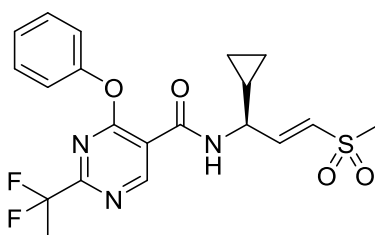


[0625] Se suspendió cloruro de amonio (3,87 g, 72,41 mmol) en tolueno (40 ml, 0,362 M) bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota trietilaluminio en hexano (41 ml, 2 M) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C hasta que no se observó más desprendimiento de gas. Después de la adición de 2,2-difluoropropanoato de etilo (2 g, 14,48 mmol), la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. A continuación se enfrió hasta 0 °C, y se añadió metanol (80 ml) con agitación consiguiente durante 1 hora a 25 °C. Después de la filtración, el sólido se lavó con metanol varias veces y la solución se concentró bajo presión reducida para dar 2,2-difluoropropanamidina cruda como un sólido blanco (1,40 g, 89 % de rendimiento).

[0626] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2,2-difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 412,1 [M+1].

Ejemplo 87

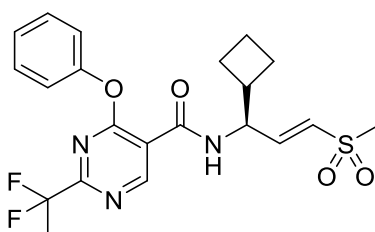
[0627] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0628] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y 2,2-difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 438,1 [M+1].

Ejemplo 88

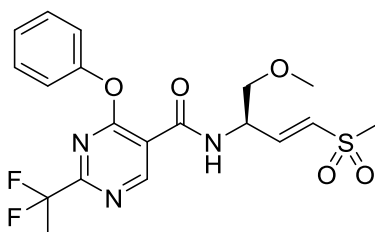
[0629] (S,E)-N-(1-ciclobutil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0630] Usando N-[(1S)-1-ciclobutil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH para la etapa 1 y 2,2-difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 452,1 [M+1].

Ejemplo 89

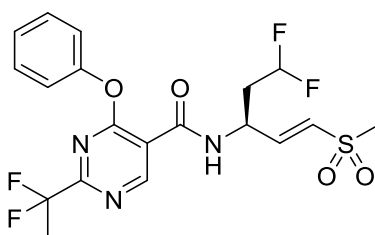
[0631] (R,E)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0632] Usando N-[(1S)-1-formil-2-metoxi-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2,2-difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 442,1 [M+1].

Ejemplo 90

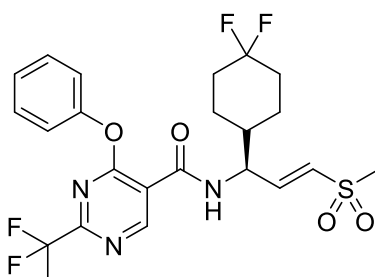
[0633] (S,E)-N-(5,5-difluoro-1-(metilsulfonyl)pent-1-en-3-il)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0634] Usando N-[(1S)-3,3-difluoro-1-formil-propil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2,2-difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 462,0 [M+1].

Ejemplo 91

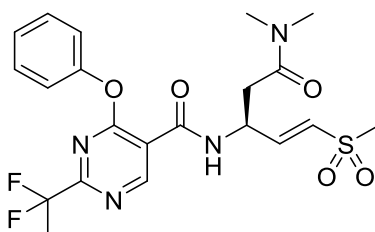
[0635] (S,E)-N-(1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(metilsulfonyl)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0636] Usando N-[(1S)-1-(4,4-difluorociclohexilo)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2,2-difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 516,0 [M+1].

Ejemplo 92

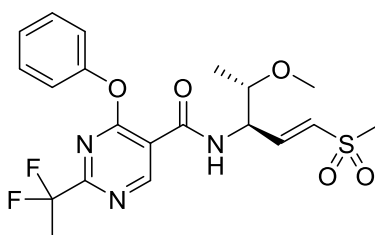
[0637] (S,E)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(5-(dimetilamino)-1-(metilsulfonyl)-5-oxopent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0638] Usando N-[(1S)-3-(dimetilamino)-1-formil-3-oxo-propil]carbamato de terc-butilo/Cs₂CO₃ en la etapa 1 y 2,2-difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 483,0 [M+1].

Ejemplo 93

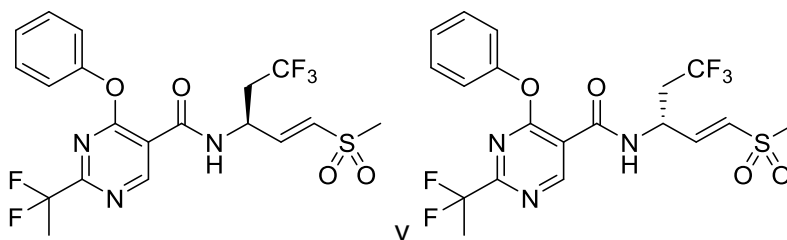
[0639] 2-(1,1-difluoroetil)-N-((3R,4S,E)-4-metoxi-1-(metilsulfonyl)pent-1-en-3-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



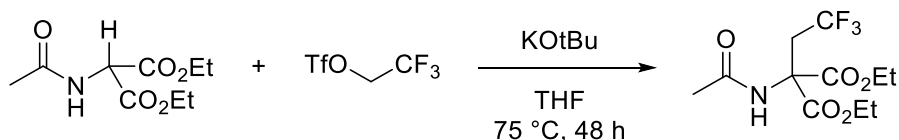
[0640] Usando ácido (2S,3S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-butanoico en la etapa 1 para seguir el procedimiento para el compuesto del ejemplo 28, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 456,0 [M+1].

Ejemplos 94 y 95

[0641] (S,E)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-N-(5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)pirimidina-5-carboxamida/(R,E)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-N-(5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)pirimidina-5-carboxamida

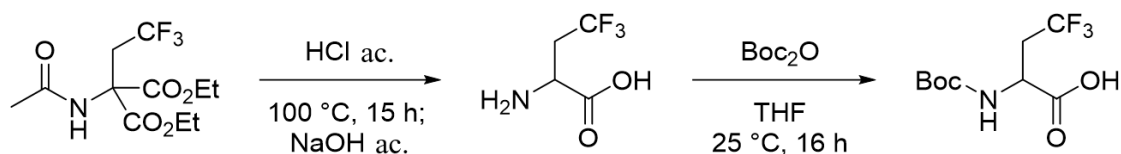


[0642] Etapa 1



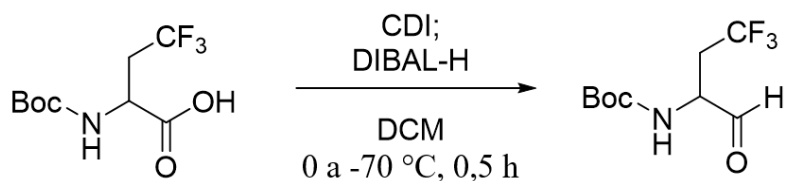
[0643] Se añadió gota a gota terc-butóxido de potasio (25,8 g, 23,02 mmol) a una mezcla de 2-acetamidopropanodioato de dietilo (5,0 g, 23,02 mmol) en THF (50 ml, 0,460 M) a 0 °C. Se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (10,7 g, 46,04 mmol). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 48 horas. La mezcla se vertió con NH₄Cl saturado acuoso (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se filtraron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de 0~70 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 60 ml/min) para dar 2-acetamido-2-(2,2,2-trifluoroetil)propanodioato de dietilo como un aceite amarillo (2,0 g, 29 % de rendimiento).

[0644] Etapa 2



[0645] Una mezcla de 2-acetamido-2-(2,2,2-trifluoroetil)propanodioato de dietilo (2,0 g, 6,68 mmol) en HCl 6 N (10 ml) se agitó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla se ajustó a pH = 10 con NaOH (ac, 6 M). A la mezcla se añadió THF (20 ml) seguido de di-terc-butilo descarbonatado (1,33 g, 6,11 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción turbia se neutralizó con HCl 1,0 M (pH = 4-5) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para dar ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluoro-butanoico crudo como un aceite amarillo (400 mg).

[0646] Etapa 3

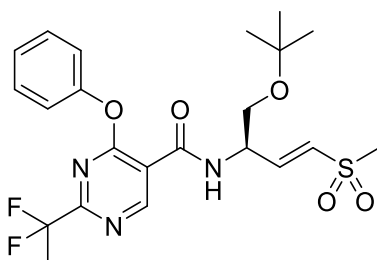


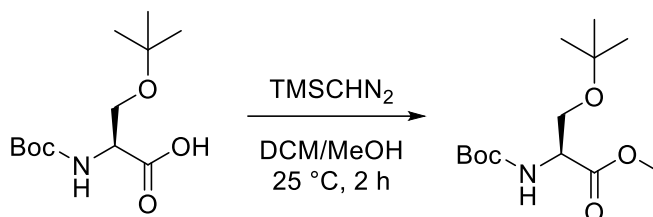
[0647] A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluoro-butanoico (100 mg, 0,39 mmol) en DCM (2 ml, 0,389 M) se añadió CDI (69 mg, 0,43 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadió DIBAL-H (0,82 ml, 0,82 mmol, 1 M) a -70 °C. La reacción se agitó a -70 °C durante 0,5 horas. Se añadieron sal de Seignette (0,8 ml, sat) y EtOAc (0,8 ml) a la reacción gota a gota a -70 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar N-(3,3,3-trifluoro-1-formil-propil)carbamato de terc-butilo crudo como un aceite amarillo (50 mg).

[0648] Usando N-(3,3,3-trifluoro-1-formil-propil)carbamato de terc-butilo en la etapa 1 en el procedimiento A seguido de separación por HPLC quiral (columna: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm*30 mm*5 µm)) y siguiendo las etapas subsiguientes por separado mientras se usa 2,2-difluoropropanamida en la etapa 3, se obtuvieron los compuestos del título por separado. Ambos mostraron LC-MS m/z: 480,1 [M+1]. La estereoquímica absoluta de los compuestos del título no se estableció.

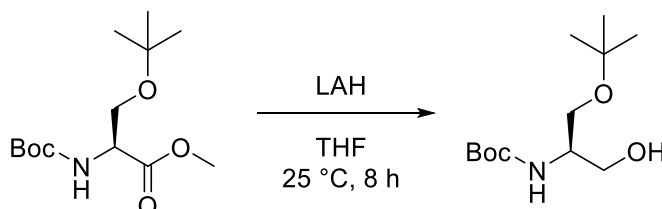
Ejemplo 96

[0649] (R,E)-N-(1-(terc-butoxi)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0650] Etapa 1

[0651] A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(terc-butil)-L-serina (1 g, 3,83 mmol) en DCM (10 ml, 0,348 M) y metanol (1 ml, 0,348 M) se añadió (trimetilsilil)diazometano (3,83 ml, 7,65 mmol, 2 M) bajo N₂ a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de AcOH saturado acuoso (1 ml) y se concentró bajo presión reducida para dar (2S)-3-terc-butoxi-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo crudo como un aceite amarillo (1,0 g).

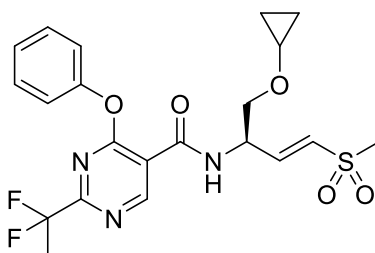
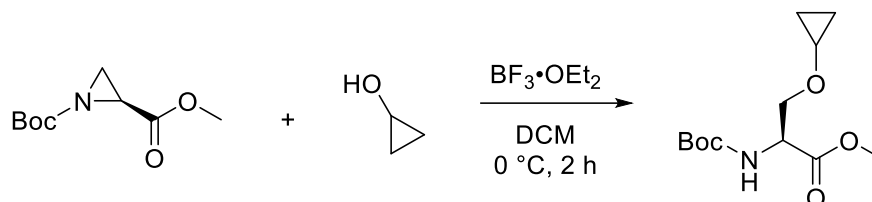
[0652] Etapa 2

[0653] A una solución de (2S)-3-terc-butoxi-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (1 g, 3,63 mmol) en THF (10 ml, 0,363 M) se añadió solución de hidruro de litio y aluminio (0,35 g, 9,08 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se desactivó con Na₂SO₄·10H₂O, y se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1:0 a 3:1) para dar N-[(1R)-1-(terc-butoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (900 mg, 95 % de rendimiento).

[0654] Usando N-[(1R)-1-(terc-butoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo/periodinano de Dess-Martin/DCM para preparar N-[(1S)-1-(terc-butoximetil)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo para la etapa 1 y NaH como la base para la etapa 1 y usando 2,2-difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 484,1 [M+1].

Ejemplo 97

[0655] (R,E)-N-(1-ciclopropoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

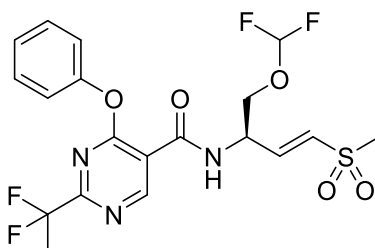
**[0656]** Etapa 1

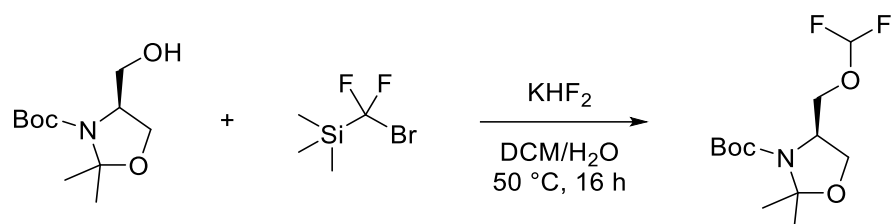
[0657] A una solución de (S)-aziridina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (800 mg, 3,98 mmol) se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (84,6 mg, 0,60 mmol) a 0 °C y ciclopropanol (461,8 mg, 7,95 mmol) en DCM (15 ml, 0,265 M). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas obtenidas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (PE/EA=0/1 a 5/1) para dar (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(ciclopropoxi)propanoato de metilo como un aceite incoloro (530 mg, 51 % de rendimiento).

[0658] El (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(ciclopropoxi)propanoato de metilo se convirtió en N-[(1S)-1-(ciclopropoximetil)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo por medio de reducción con LAH y oxidación con DMP como se describe previamente. Usando N-[(1S)-1-(ciclopropoximetil)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2,2-difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 468,1 [M+1].

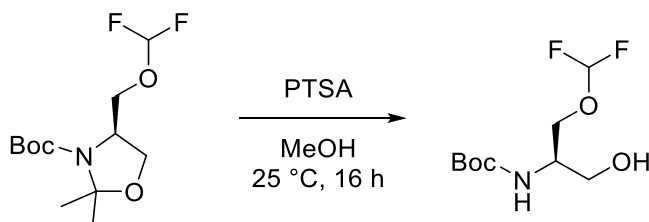
Ejemplo 98

[0659] (R,E)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(1-(difluorometoxi)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0660] Etapa 1

[0661] Se añadió [bromo(difluoro)metil]trimetilsilano (4,5 g, 22,01 mmol) a una mezcla de (S)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de 3-terc-butilo (2 g, 8,65 mmol) e hidrogenofluoruro de potasio (3,51 g, 44,97 mmol) en DCM (10 ml, 0,432 M) y agua (10 ml, 0,432 M) a 0 °C. La mezcla se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 20 g, eluyente de gradiente de 0~5 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar (4R)-4-(difluorometoximetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (1,20 g, 49 % de rendimiento).

[0662] Etapa 2

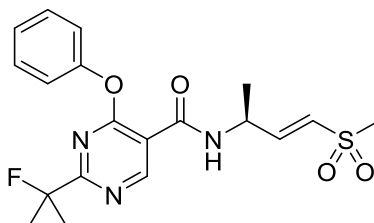
[0663] Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (162,29 mg, 0,85 mmol) a (4R)-4-(difluorometoximetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 4,27 mmol) en metanol (20 ml, 0,213 M). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de 0~20 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar N-[(1R)-1-(difluorometoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (800 mg, 78 % de rendimiento).

[0664] Usando N-[(1R)-1-(difluorometoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato/peryodinano de Dess-Martin/THF para preparar N-[(1S)-1-(difluorometoximetil)-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo para la etapa 1 y NaH como la base para la etapa 1 y usando 2,2-

difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 478,1 [M+1].

Ejemplo 99

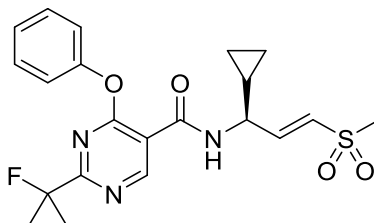
[0665] (S,E)-2-(1-fluorociclopropil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0666] Usando 1-fluorociclopropanocarboxilato de metilo para preparar 1-fluorociclopropanocarboxamidina como en el procedimiento para el compuesto del ejemplo 86 y usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 1-fluorociclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 406,1 [M+1].

Ejemplo 100

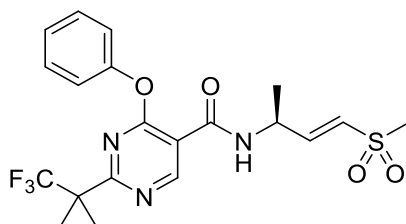
[0667] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-(1-fluorociclopropil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0668] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 1-fluorociclopropanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 432,1 [M+1].

Ejemplo 101

[0669] (S,E)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)pirimidina-5-carboxamida

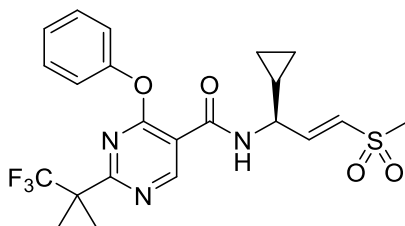


[0670] Usando 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxilato de etilo para preparar 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamidina como en el procedimiento para el compuesto del

ejemplo 86 y usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 456,1 [M+1].

Ejemplo 102

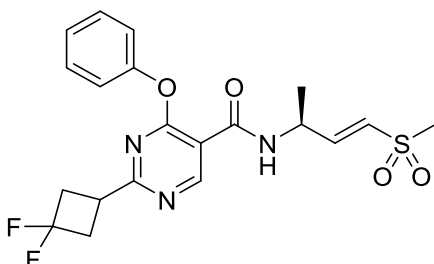
[0671] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxi-2-(1-(trifluorometil)ciclopropil)pirimidina-5-carboxamida



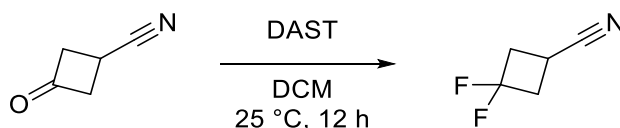
[0672] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 482,2 [M+1].

Ejemplo 103

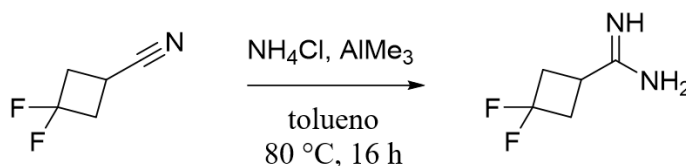
[0673] (S,E)-2-(3,3-difluorociclobutil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0674] Etapa 1



[0675] A una solución de 3-oxo-ciclobutanocarbonitrilo (2,5 g, 26,29 mmol) en DCM (100 ml, 0,263 M) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (8,5 g, 52,58 mmol) a 0 °C, en 0,5 horas. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 3,3-difluorociclobutanocarbonitrilo crudo como un aceite marrón (3,0 g).

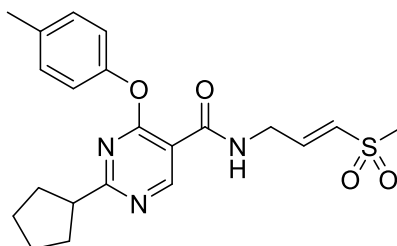
[0676] Etapa 2

[0677] A una solución de cloruro de amonio (685 mg, 12,81 mmol) en tolueno (15 ml, 0,854 M) se añadió trietilaluminio (923 mg, 12,81 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Se añadió gota a gota 3,3-difluorociclobutanocarbonitrilo (1,5 g, 12,81 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura y se vertió lentamente en una suspensión de gel de sílice en DCM (10 ml) y se agitó durante 10 min. La sílice se filtró y se lavó con MeOH (3 x 15 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 3,3-difluorociclobutanocarboxamidina cruda como un sólido marrón claro (1,0 g).

[0678] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3,3-difluorociclobutanocarboxamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 438,1 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 104

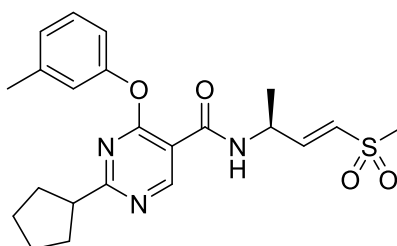
[0679] (E)-2-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-(p-toliloxi)pirimidina-5-carboxamida



[0680] Usando *p*-cresol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 416,1 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 105

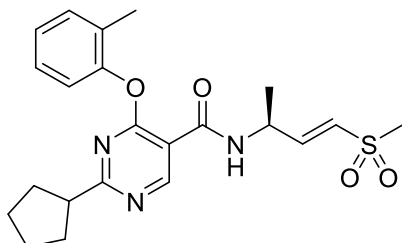
[0681] (S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(m-toliloxi)pirimidina-5-carboxamida



[0682] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y *m*-cresol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS *m/z*: 430,1 [M+1].

Ejemplo 106

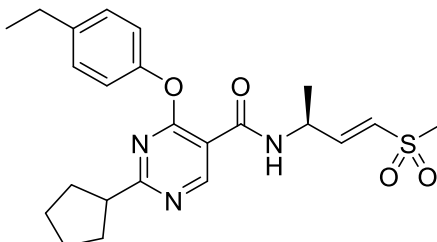
[0683] (S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(*o*-toliloxi)pirimidina-5-carboxamida



[0684] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y *o*-cresol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS *m/z*: 430,2 [M+1].

Ejemplo 107

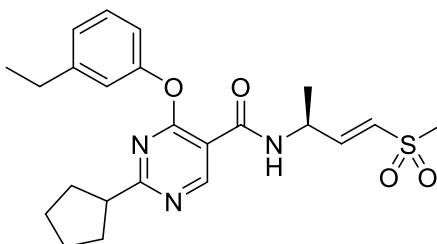
[0685] (S,E)-2-ciclopentil-4-(4-etilfenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0686] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 4-etilfenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS *m/z*: 444,2 [M+1].

Ejemplo 108

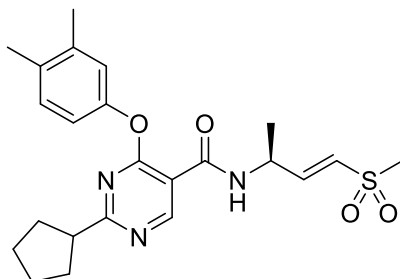
[0687] (S,E)-2-ciclopentil-4-(3-etilfenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0688] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3-etilfenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 444,2 [M+1].

Ejemplo 109

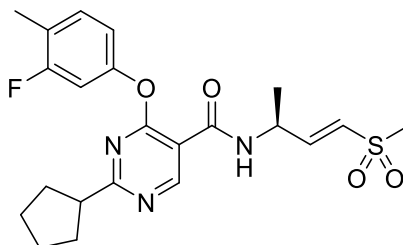
[0689] (S,E)-2-ciclopentil-4-(3,4-dimetilfenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0690] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3,4-dimetilfenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 444,2 [M+1].

Ejemplo 110

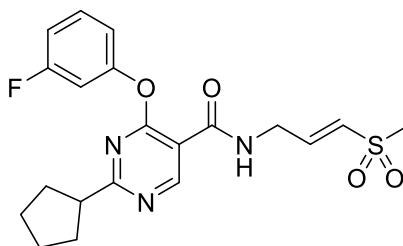
[0691] (S,E)-2-ciclopentil-4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0692] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3-fluoro-4-metilfenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 448,2 [M+1].

Ejemplo 111

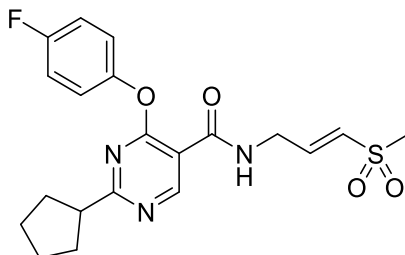
[0693] (E)-2-ciclopentil-4-(3-fluorofenoxi)-N-(3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida



[0694] Usando 3-fluorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 420,1 [M+1].

Ejemplo 112

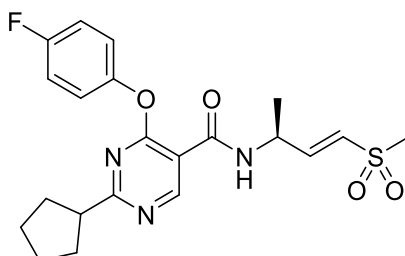
[0695] (E)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenoxi)-N-(3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida



[0696] Usando 4-fluorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 420,1 [M+1].

Ejemplo 113

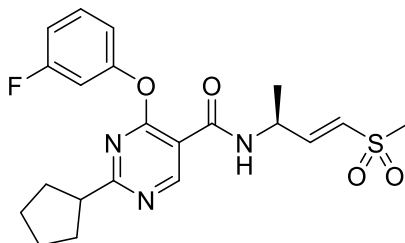
[0697] (S,E)-2-ciclopentil-4-(4-fluorofenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0698] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 4-fluorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 434,1 [M+1].

Ejemplo 114

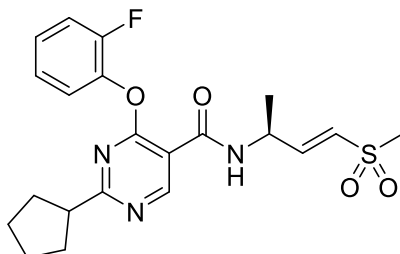
[0699] (S,E)-2-ciclopentil-4-(3-fluorofenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0700] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3-fluorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 434,1 [M+1].

Ejemplo 115

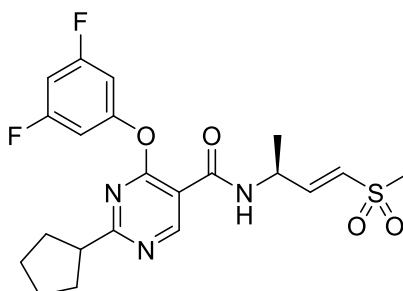
[0701] (S,E)-2-ciclopentil-4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0702] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2-fluorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 434,1 [M+1].

Ejemplo 116

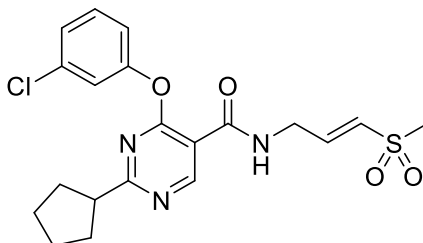
[0703] (S,E)-2-ciclopentil-4-(3,5-difluorofenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0704] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3,5-difluorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 452,1 [M+1].

Ejemplo 117

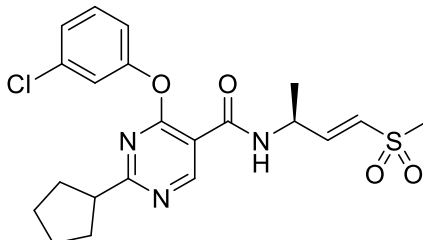
[0705] (E)-4-(3-clorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida



[0706] Usando 3-clorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 436,1 [M+1].

Ejemplo 118

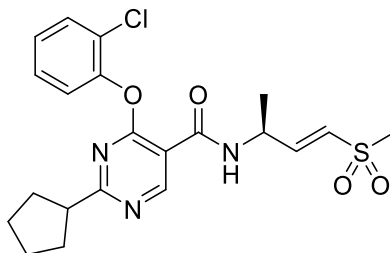
[0707] (S,E)-4-(3-clorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0708] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3-clorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 450,1 [M+1].

Ejemplo 119

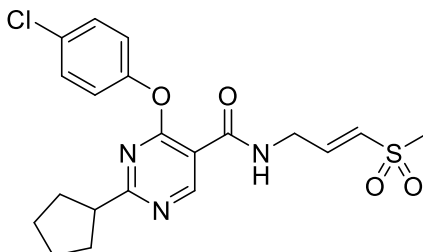
[0709] (S,E)-4-(2-clorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0710] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 2-clorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 450,1 [M+1].

Ejemplo 120

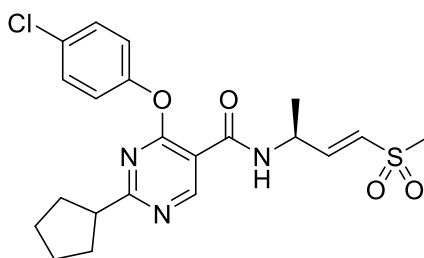
[0711] (E)-4-(4-clorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida



[0712] Usando 4-clorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 436,1 [M+1].

Ejemplo 121

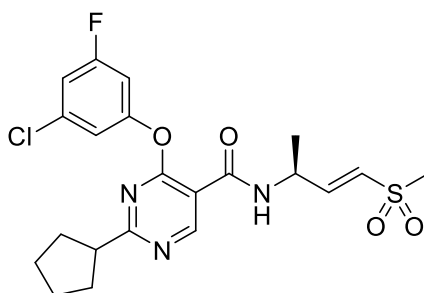
[0713] (S,E)-4-(4-clorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0714] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 4-clorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 450,1 [M+1].

Ejemplo 122

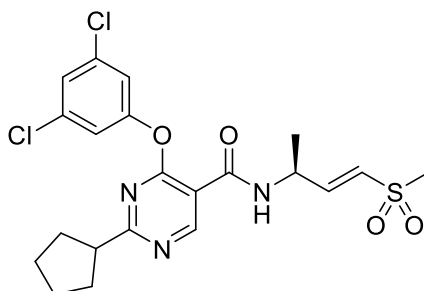
[0715] (S,E)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0716] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3-cloro-5-fluorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 468,1 [M+1].

Ejemplo 123

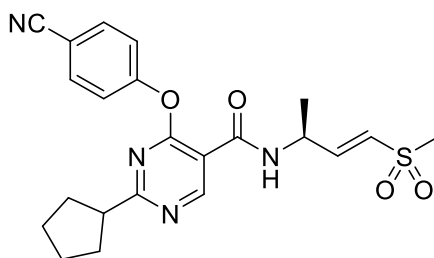
[0717] (S,E)-2-ciclopentil-4-(3,5-diclorofenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0718] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3,5-diclorofenol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 484,1 [M+1].

Ejemplo 124

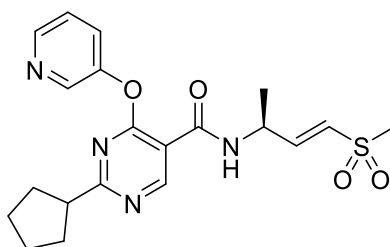
[0719] (S,E)-4-(4-cianofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0720] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 4-hidroxibenzonitrilo en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 441,2 [M+1].

Ejemplo 125

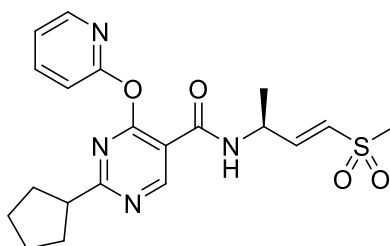
[0721] (S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(piridin-3-iloxi)pirimidina-5-carboxamida



[0722] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3-hidroxipiridina en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 417,1 [M+1].

Ejemplo 126

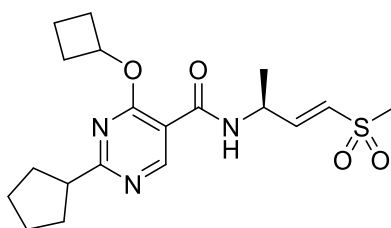
[0723] (S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(piridin-2-iloxi)pirimidina-5-carboxamida



[0724] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y piridina-2-ol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 417,2 [M+1].

Ejemplo 127

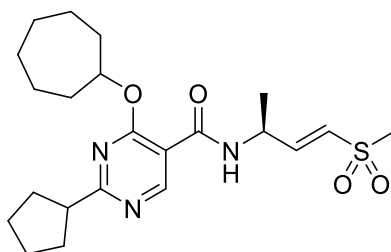
[0725] (S,E)-4-ciclobutoxi-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0726] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y ciclobutanol/terc-butoxido de potasio/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 394,2 [M+1].

Ejemplo 128

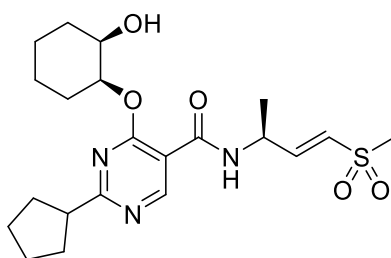
[0727] (S,E)-4-(cicloheptiloxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



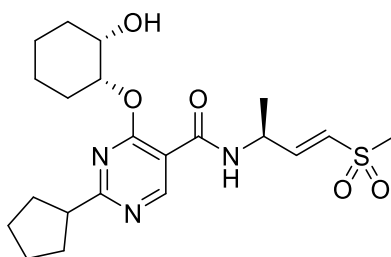
[0728] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y cicloheptanol/tBuOK/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 436,2 [M+1].

Ejemplos 129 y 130

[0729] 2-ciclopentil-4-[(1S,2R)-2-hidroxiciclohexoxi]-N-[(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]pirimidina-5-carboxamida (ejemplo 129)



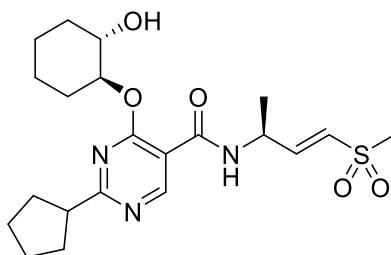
[0730] 2-ciclopentil-4-[(1R,2S)-2-hidroxiciclohexoxi]-N-[(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]pirimidina-5-carboxamida (ejemplo 130)



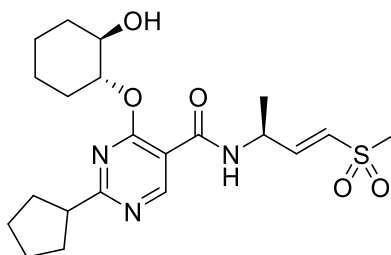
[0731] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y rac-(1R,2S)-ciclohexano-1,2-diol/NaH/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por HPLC preparativa (condición neutra) para dar el pico 1 (compuesto del ejemplo 129) (LC-MS m/z: 438,2 [M+1]) y el pico 2 (compuesto del ejemplo 130) LC-MS m/z: 438,2 [M+1]).

Ejemplos 131 y 132

[0732] 2-ciclopentil-4-[(1S,2S)-2-hidroxyciclohexoxi]-N-[(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]pirimidina-5-carboxamida (ejemplo 131)



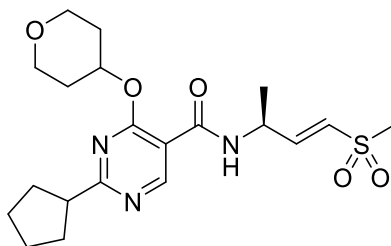
[0733] 2-ciclopentil-4-[(1R,2R)-2-hidroxyciclohexoxi]-N-[(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]pirimidina-5-carboxamida (ejemplo 132)



[0734] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y rac-(1S,2S)-ciclohexano-1,2-diol/NaH/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por HPLC preparativa (condición neutra) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 438,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 438,2 [M+1]).

Ejemplo 133

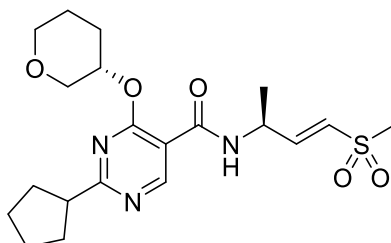
[0735] (S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)pirimidina-5-carboxamida



[0736] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y tetrahidro-2H-piran-4-ol/NaH/DMF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 424,2 [M+1].

Ejemplo 134

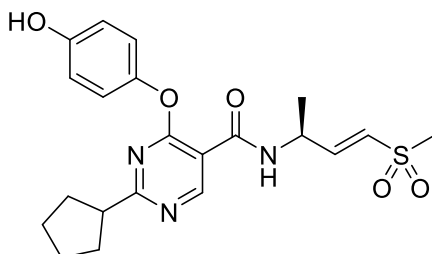
[0737] 2-ciclopentil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)pirimidina-5-carboxamida



[0738] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y (3S)-tetrahidropiran-3-ol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 424,2 [M+1].

Ejemplo 135

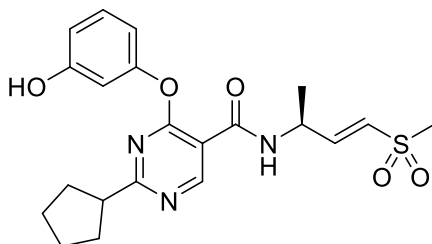
[0739] (S,E)-2-ciclopentil-4-(4-hidroxifenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0740] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 e hidroquinona en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 432,2 [M+1].

Ejemplo 136

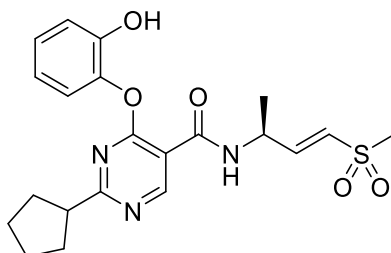
[0741] (S,E)-2-ciclopentil-4-(3-hidroxifenoxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0742] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y resorcinol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 432,2 [M+1].

Ejemplo 137

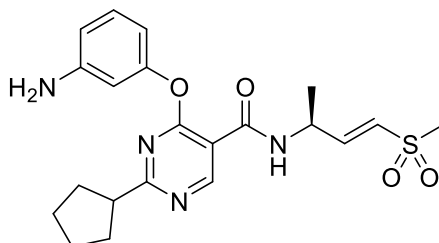
[0743] (S,E)-2-ciclopentil-4-(2-hidroxifenoxi)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



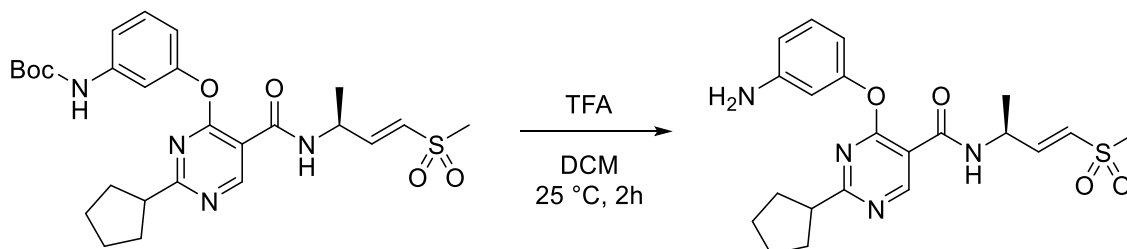
[0744] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y catecol en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 432,2 [M+1].

Ejemplo 138

[0745] (S,E)-4-(3-aminofenoxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0746] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y 3-hidroxifenilcarbamato de terc-butilo en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo N-[3-[2-ciclopentil-5-[[[(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]carbamoyl]pirimidin-4-il]oxifenil]carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo.

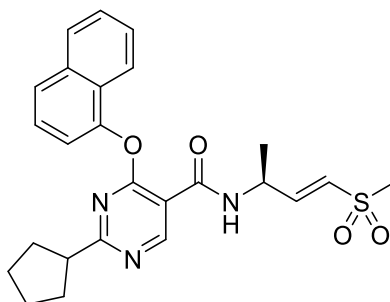


[0747] A una solución de N-[3-[2-ciclopentil-5-[[[(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]carbamoyl]pirimidin-4-il]oxifenil]carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,094 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,4 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas. La mezcla

de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en MeCN (1 ml), y la solución resultante se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (17,8 mg). LC-MS m/z: 431,2 [M+1].

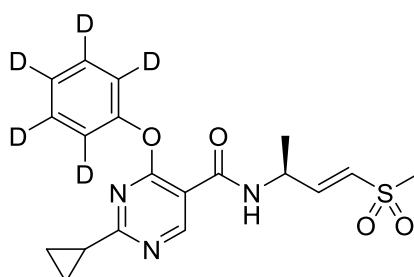
Ejemplo 139

[0748] (S,E)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(naftalen-1-iloxi)pirimidina-5-carboxamida



[0749] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y naftalen-1-ol en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 466,2 [M+1].

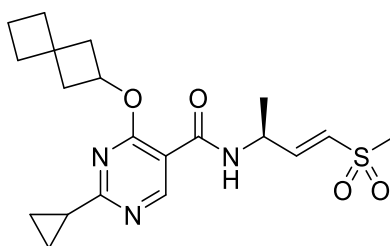
Ejemplo 140



[0750] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 y 1,2,3,4,5-pentadeuterio-6-deuteriooxi-benceno en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 393,2 [M+1].

Ejemplo 141

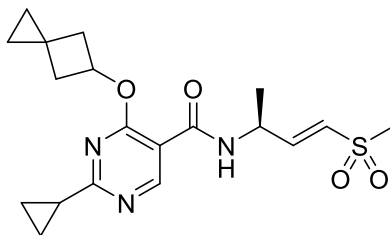
[0751] (S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(espiro[3.3]heptan-2-iloxi)pirimidina-5-carboxamida



[0752] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 y espiro[3.3]heptan-2-ol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 406,2 [M+1].

Ejemplo 142

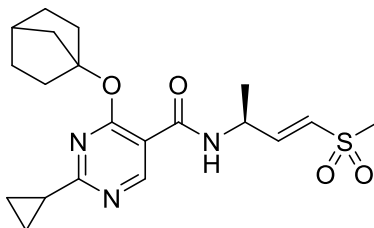
[0753] (S,E)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(espiro[2.3]hexan-5-iloxi)pirimidina-5-carboxamida



[0754] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 y espiro[2.3]hexan-5-ol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 392,0 [M+1].

Ejemplo 143

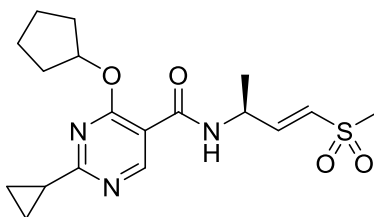
[0755] (S,E)-4-(biciclo[2.2.1]heptan-1-iloxi)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0756] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 y norbornan-1-ol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 406,2 [M+1].

Ejemplo 144

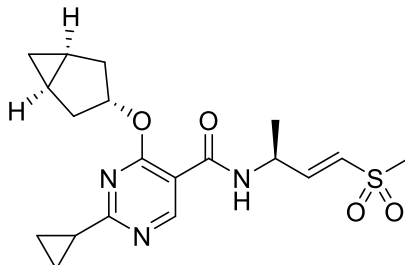
[0757] (S,E)-4-(ciclopentiloxi)-2-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0758] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 y ciclopentanol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 380,2 [M+1].

Ejemplo 145

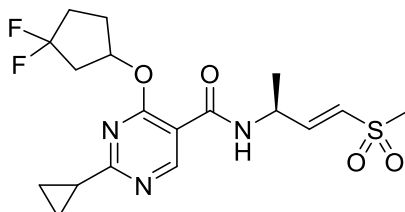
[0759] 4-(((1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-2-(terc-butil)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida



[0760] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 y (1S,5R)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 378,0 [M+1].

Ejemplo 146

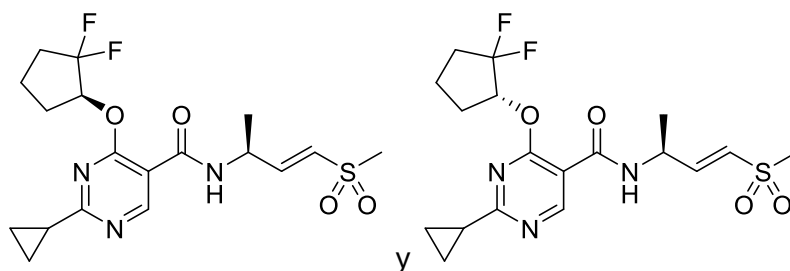
[0761] 2-ciclopropil-4-((3,3-difluorociclopentil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0762] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 y 3,3-difluorociclopentanol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,0 [M+1].

Ejemplos 147 y 148

[0763] 2-ciclopropil-4-(((S)-2,2-difluorociclopentil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida/2-ciclopropil-4-(((R)-2,2-difluorociclopentil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida

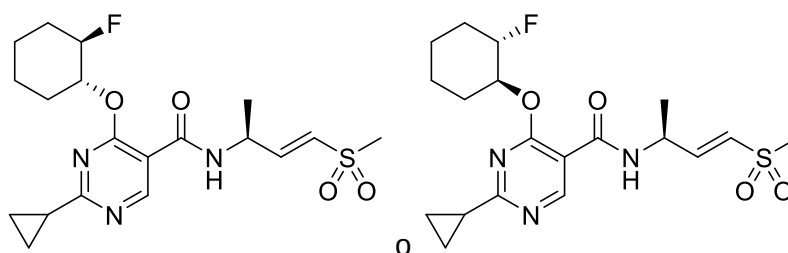


[0764] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 y 2,2-difluorociclopentanol/LiHMDS/THF en la

etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por HPLC preparativa (fase inversa, H₂O/MeCN = 5 a 95 %) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 416,0 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 416,0 [M+1]). La estereoquímica absoluta de estos compuestos no se estableció.

Ejemplo 149

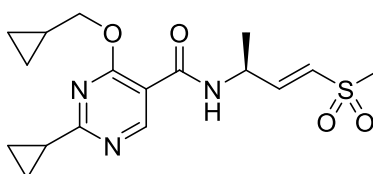
[0765] 2-ciclopropil-4-(((1R,2R)-2-fluorociclohexil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida; o 2-ciclopropil-4-(((1S,2S)-2-fluorociclohexil)oxi)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0766] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 y rac-(1R,2R)-2-fluorociclohexanol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 412,0 [M+1]. La estereoquímica absoluta de estos compuestos no se estableció.

Ejemplo 150

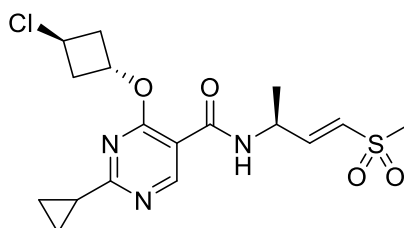
[0767] (S,E)-2-ciclopropil-4-(ciclopropilmetoxi)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0768] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamida en la etapa 3 y ciclopropanometanol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 366,0 [M+1].

Ejemplo 151

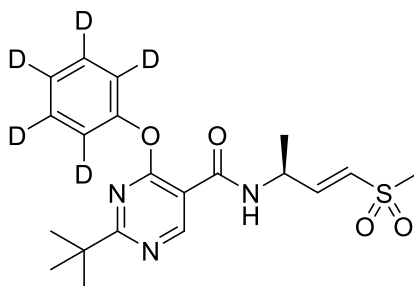
[0769] 4-((1r,3S)-3-clorociclobutoxi)-2-ciclopropil-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0770] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, ciclopropanocarboxamidina en la etapa 3 y 3-clorociclobutanol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 400,2 [M+1].

Ejemplo 152

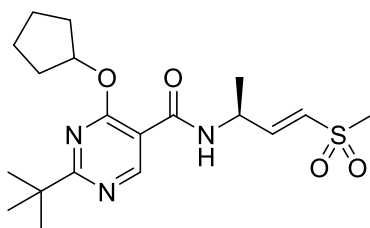
[0771] (S,E)-2-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-(fenoxi-d5)pirimidina-5-carboxamida



[0772] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 y 1,2,3,4,5-pentadeuterio-6-deuteriooxi-benceno en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 409,2 [M+1].

Ejemplo 153

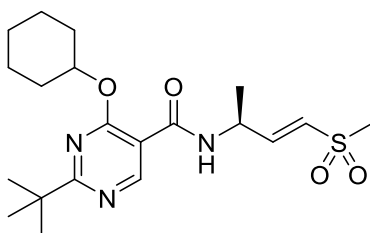
[0773] (S,E)-2-(terc-butil)-4-(ciclopentiloxi)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0774] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 y ciclopentanol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 396,0 [M+1].

Ejemplo 154

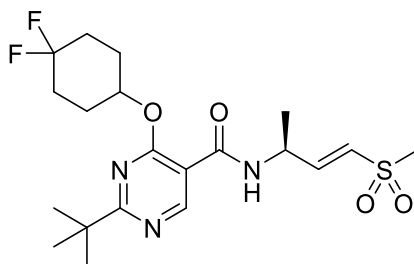
[0775] (S,E)-2-(terc-butil)-4-(ciclohexiloxi)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0776] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 y ciclohexanol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 410,2 [M+1].

Ejemplo 155

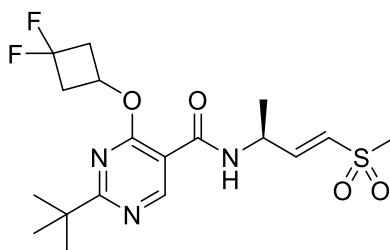
[0777] (S,E)-2-(terc-butil)-4-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0778] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 y 4,4-difluorociclohexanol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 446,2 [M+1].

Ejemplo 156

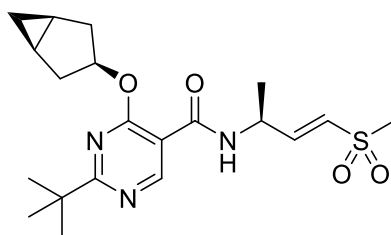
[0779] (S,E)-2-(terc-butil)-4-(3,3-difluorociclobutoxi)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0780] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamidina en la etapa 3 y 3,3-difluorociclobutan-1-ol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 418,2 [M+1].

Ejemplo 157

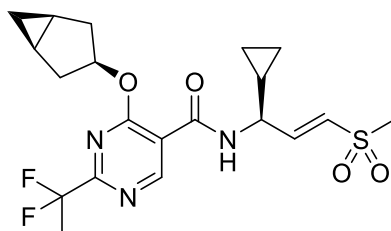
[0781] 4-[[[(1S,5R)-3-biciclo[3.1.0]hexanil]oxi]-2-terc-butil-N-[(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]pirimidina-5-carboxamida



[0782] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamida en la etapa 3 y (1S,5R)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 408,2 [M+1].

Ejemplo 158

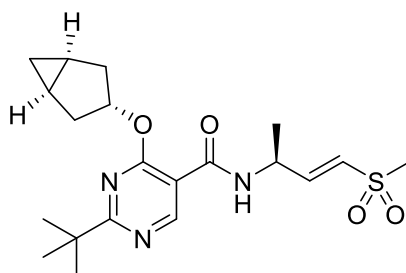
[0783] 4-(((1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-(1,1-difluoroetil)pirimidina-5-carboxamida



[0784] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, 2,2-difluoropropanamida en la etapa 3 y (1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol/NaH/DMF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 442,2 [M+1].

Ejemplo 159

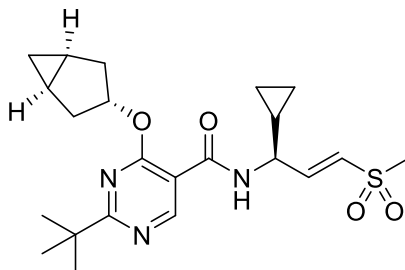
[0785] 4-(((1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-2-(terc-butyl)-N-((E)-3-(metilsulfonyl)alil)pirimidina-5-carboxamida



[0786] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamida en la etapa 3 y (1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 394,2 [M+1].

Ejemplo 160

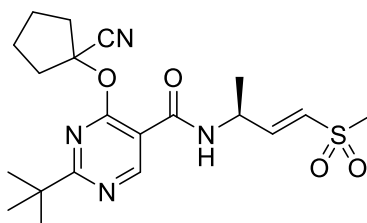
[0787] 4-(((1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-2-(terc-butil)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-5-carboxamida



[0788] Usando N-[(1S)-1-ciclopropil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamida en la etapa 3 y (1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 434,2 [M+1].

Ejemplo 161

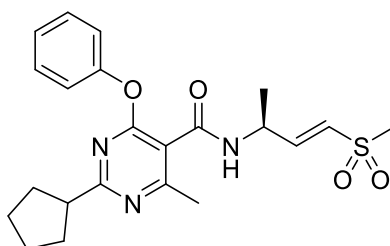
[0789] (S,E)-2-(terc-butil)-4-((1-cianociclopentil)oxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0790] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1, clorhidrato de 2,2-dimetilpropanamida en la etapa 3 y 1-hidroxiciclopentano-1-carbonitrilo/LiHMDS/THF en la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 421,0 [M+1].

Ejemplo 162

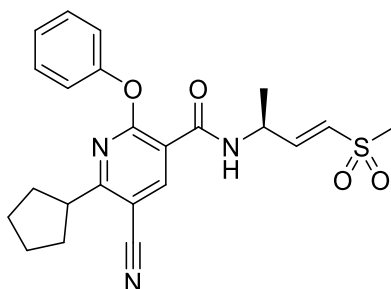
[0791] (S,E)-2-ciclopentil-4-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-6-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0792] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y (2Z)-2-(etoximetilen)-3-oxo-butanoato de etilo en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 430,2 [M+1].

Ejemplo 163

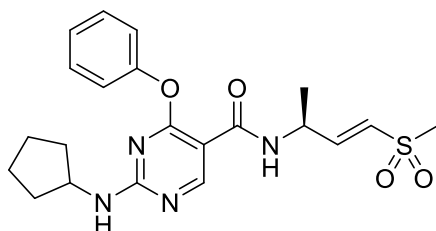
[0793] (S,E)-5-ciano-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida



[0794] Usando N-[(1S)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de terc-butilo/NaH en la etapa 1 y (E)-3-amino-3-ciclopentilo-prop-2-enonitrilo en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 440,2 [M+1].

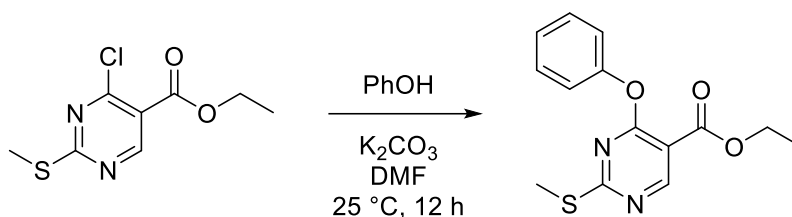
Ejemplo 164

[0795] (S,E)-2-(ciclopentilamino)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



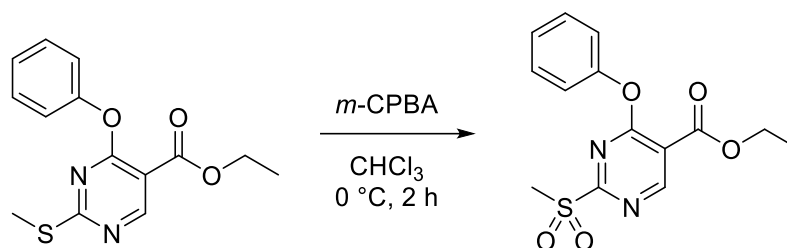
[0796] Procedimiento B

[0797] Etapa 1



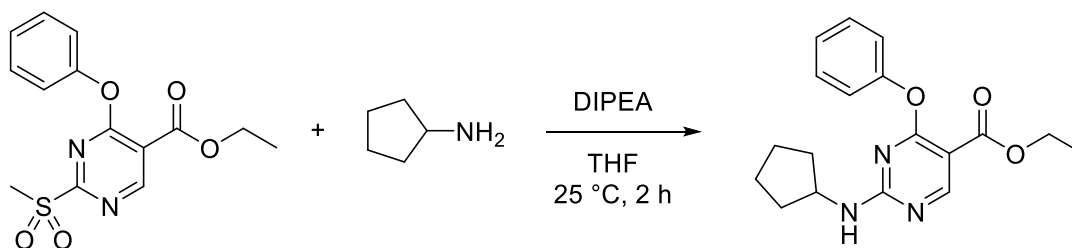
[0798] A una solución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (1 g, 4,32 mmol) y fenol (0,50 g, 5,31 mmol) en DMF (10 ml, 0,432 M) se añadió K₂CO₃ (900 mg), y a continuación se agitó a 25 °C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para dar 2-metilsulfanil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un aceite marrón (800 mg, 64 % de rendimiento).

[0799] Etapa 2



[0800] A una solución de 2-metilsulfanil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,03 mmol) en cloroformo (5 ml, 0,207 M) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (250 mg, 1,23 mmol) en una porción, y se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y se lavó con NaHCO_3 (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-metilsulfonyl-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo crudo como un sólido blanco (300 mg).

[0801] Etapa 3

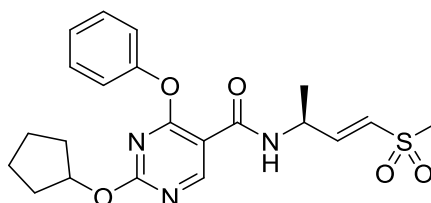


[0802] A una solución de 2-metilsulfonyl-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (300 mg, 0,9307 mmol) y ciclopentilamina (150 mg, 1,76 mmol) en THF (5 ml, 0,186 M) se añadió DIPEA (400 mg), a continuación se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 2/1) para dar 2-(ciclopentilamino)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un aceite incoloro (100 mg, 33 % de rendimiento).

[0803] Siguiendo la etapa 6 y 7 en el procedimiento A y usando ácido [(*E*,1*S*)-1-metil-3-metilsulfonyl-allyl]amino 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 431,1 [$M+1$].

Ejemplo 165

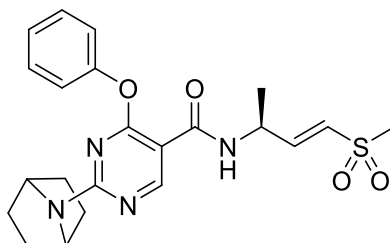
[0804] (*S,E*)-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0805] Usando ciclopentanol/LiHMDS en la etapa 3 en el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 432,2 [M+1].

Ejemplo 166

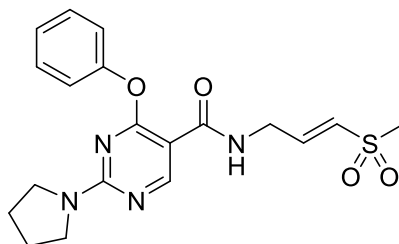
[0806] (S,E)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0807] Usando clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano en la etapa 3 en el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 443,2 [M+1].

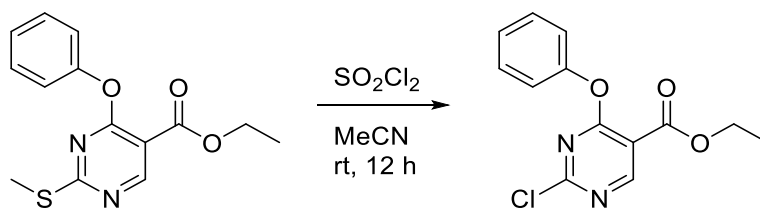
Ejemplo 167

[0808] (E)-N-(3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxi-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida



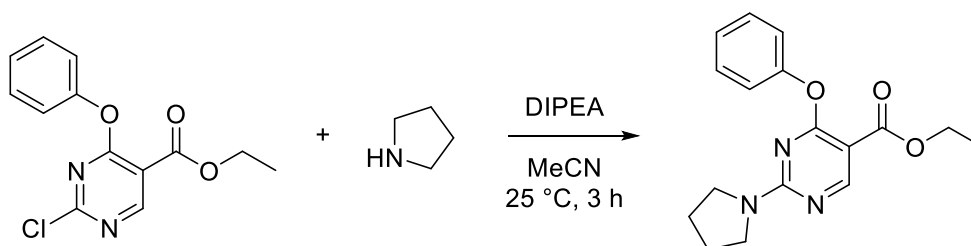
[0809] Procedimiento C

[0810] Etapa 1



[0811] A la mezcla de 2-metilsulfanil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (30 g, 103,33 mmol) en MeCN (200 ml, 0,517 M) se añadió DCM (200 ml) y SO₂Cl₂ (125 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada fría de NaHCO₃ (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 5:1) para dar 2-cloro-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco (13,0 g, 45 % de rendimiento).

[0812] Etapa 2

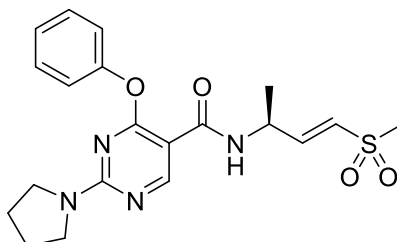


[0813] A una solución de 2-cloro-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (400 mg, 1,44 mmol) y pirrolidina (112 mg, 1,59 mmol) en MeCN (7 ml, 0,205 M) se añadió DIPEA (694 mg, 5,37 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 4-fenoxi-2-pirrolidin-1-il-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco (130 mg, 29 % de rendimiento).

[0814] Siguiendo la etapa 6 y 7 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 403,1 [M+1].

Ejemplo 168

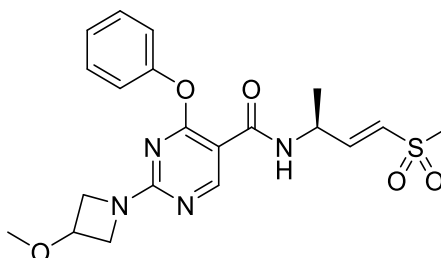
[0815] (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(pirrolidin-1-il)pirimidina-5-carboxamida



[0816] Usando ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 417,2 [M+1].

Ejemplo 169

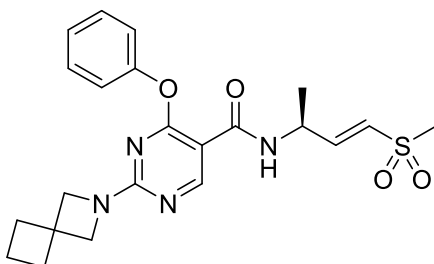
[0817] (S,E)-2-(3-metoxiazetidín-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0818] Usando 3-metoxiazetidina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 433,2 [M+1].

Ejemplo 170

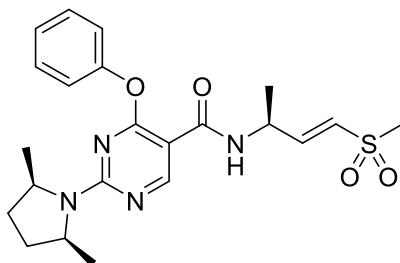
[0819] (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0820] Usando 2-azaespiro[3.3]heptano en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 443,2 [M+1].

Ejemplo 171

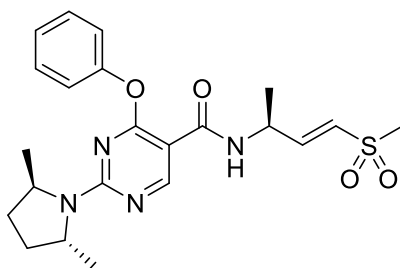
[0821] 2-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0822] Usando clorhidrato de (2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 445,0 [M+1].

Ejemplo 172

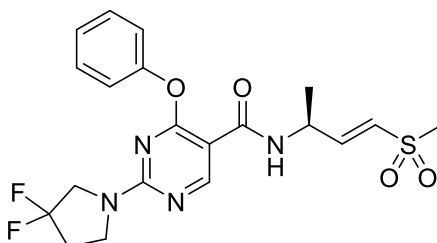
[0823] 2-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0824] Usando clorhidrato de (2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 445,2 [M+1].

Ejemplo 173

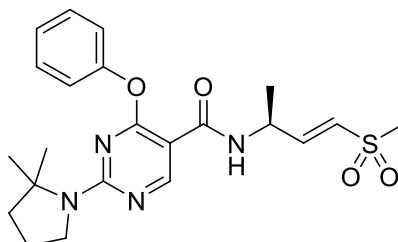
[0825] (S,E)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0826] Usando clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina/LiHMDS en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 453,0 [M+1].

Ejemplo 174

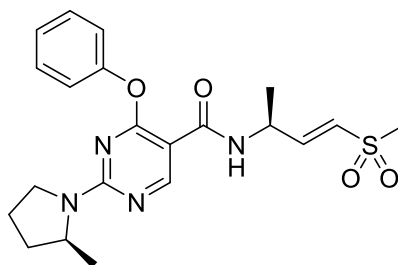
[0827] (S,E)-2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0828] Usando 2,2-dimetilpirrolidina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 445,2 [M+1].

Ejemplo 175

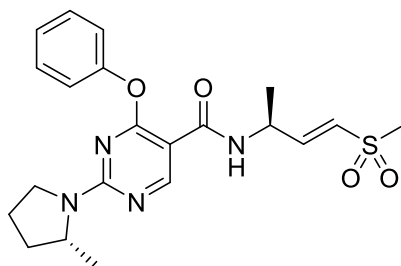
[0829] 2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0830] Usando (S)-2-metilpirrolidina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 431,2 [M+1].

Ejemplo 176

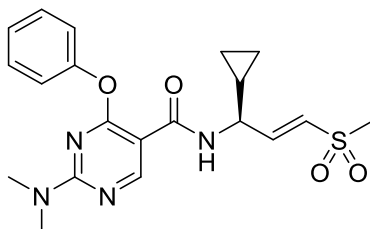
[0831] 2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0832] Usando (R)-2-metilpirrolidina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 431,2 [M+1].

Ejemplo 177

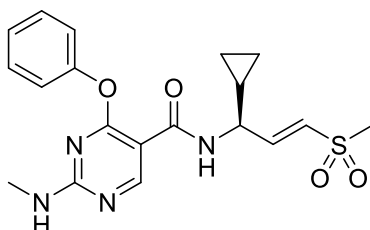
[0833] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-(dimetilamino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0834] Usando clorhidrato de dimetilamina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 417,1 [M+1].

Ejemplo 178

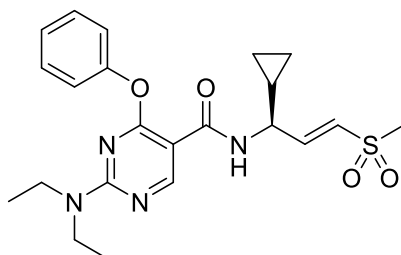
[0835] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-(metilamino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0836] Usando clorhidrato de metilamina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 403,1 [M+1].

Ejemplo 179

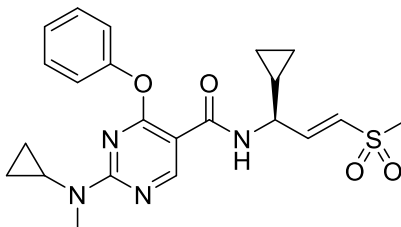
[0837] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(dietilamino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0838] Usando dietilamina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 445,2 [M+1].

Ejemplo 180

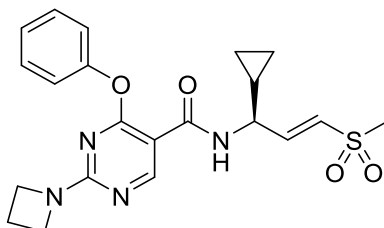
[0839] (S,E)-2-(ciclopropil(metil)amino)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0840] Usando clorhidrato de N-metilciclopropanamina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 443,3 [M+1].

Ejemplo 181

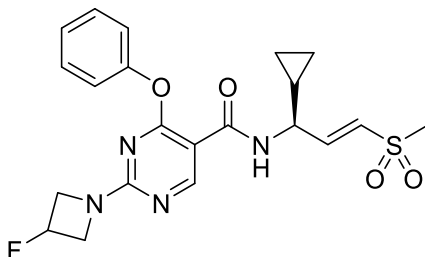
[0841] (S,E)-2-(azetidín-1-il)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0842] Usando clorhidrato de azetidina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 429,3 [M+1].

Ejemplo 182

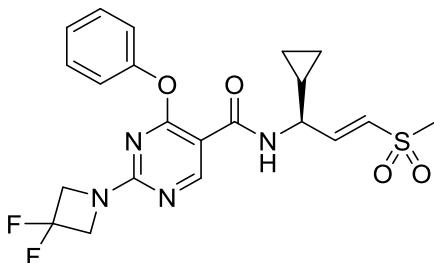
[0843] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(3-fluoroazetidina-1-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0844] Usando clorhidrato de 3-fluoroazetidina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 447,2 [M+1].

Ejemplo 183

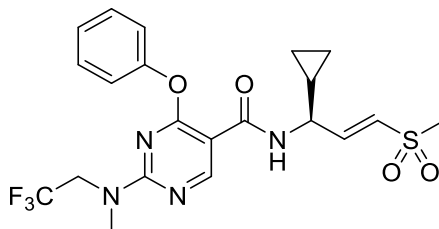
[0845] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(3,3-difluoroazetidina-1-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0846] Usando clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 465,2 [M+1].

Ejemplo 184

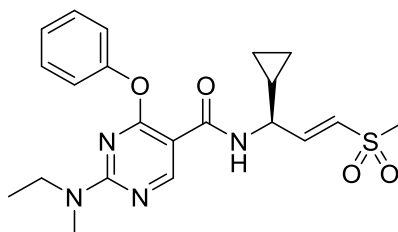
[0847] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0848] Usando clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-metil-etanamina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 485,2 [M+1].

Ejemplo 185

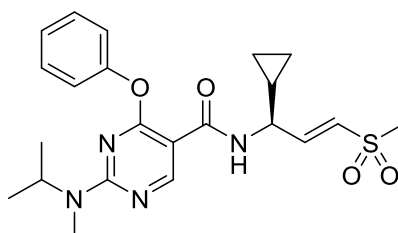
[0849] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(etil(metil)amino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0850] Usando N-etilmetilamina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 431,2 [M+1].

Ejemplo 186

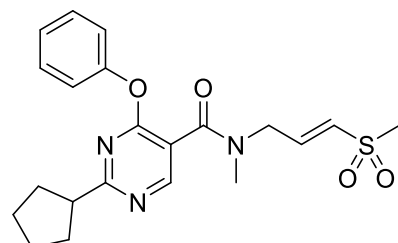
[0851] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(isopropil(metil)amino)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



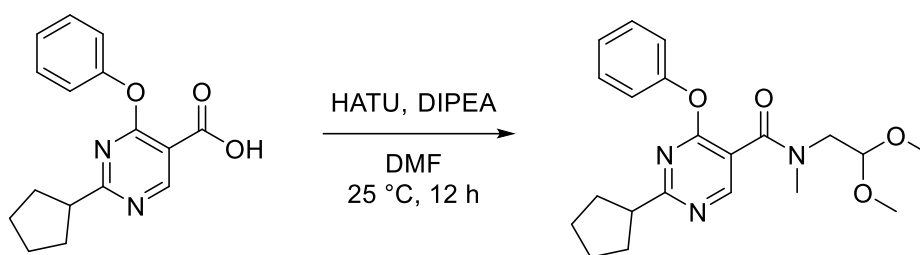
[0852] Usando N-metilisopropilamina en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento C, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 445,1 [M+1].

Ejemplo 187

[0853] (E)-2-ciclopentil-N-metil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

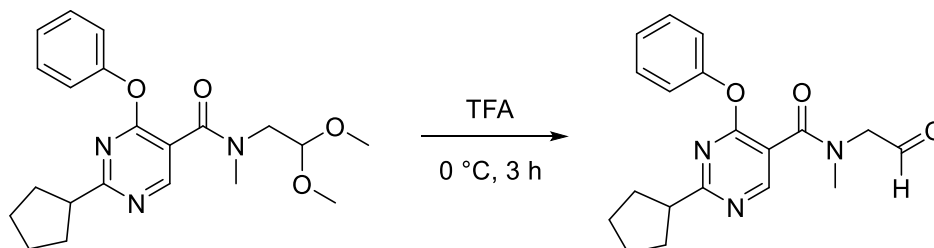


[0854] Etapa 1



[0855] A una solución de ácido 2-ciclopentil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico (500 mg, 1,76 mmol) en DMF (2 ml, 0,879 M) se añadió metilaminoacetaldehído dimetil acetal (220 mg, 1,85 mmol), HATU (1,0 g) y DIPEA (0,91 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 12 g, que se eluye con 0 % a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-ciclopentil-N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida como un sólido blanco (600 mg, 89 % de rendimiento).

[0856] Etapa 2

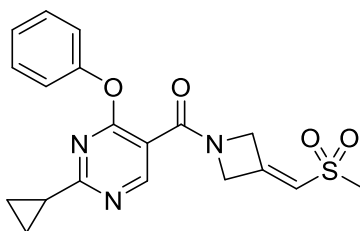


[0857] Se añadió 2-ciclopentil-N-(2,2-dimetoxietil)-N-metil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida (210 mg, 0,55 mmol) en TFA (25 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 3 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 2-ciclopentil-N-metil-N-(2-oxoetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida cruda (210 mg).

[0858] Siguiendo la etapa 1 usando 2-ciclopentil-N-metil-N-(2-oxoetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,1 [M+1].

Ejemplo 188

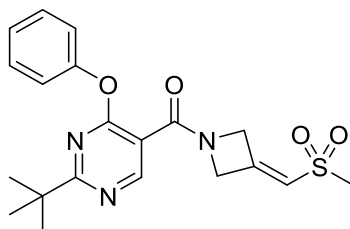
[0859] (2-ciclopropil-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)azetidín-1-il)metanona



[0860] Usando ácido 2-ciclopropil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico/3-azetidinona en la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 187, se obtuvo 1-(2-ciclopropil-4-fenoxi-pirimidina-5-carbonil)azetidin-3-ona. Siguiendo la etapa 1 de procedimiento A usando n BuLi como la base, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 386,0 $[M+1]$.

Ejemplo 189

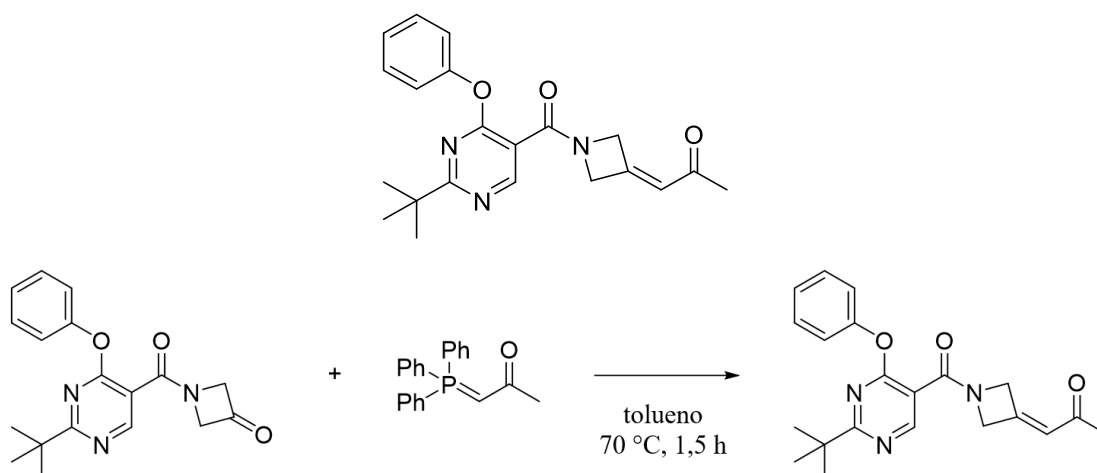
[0861] (2-(terc-butil)-4-fenoxipirimidin-5-il)(3-((metilsulfonil)metilen)azetidin-1-il)metanona



[0862] Usando ácido 2-terc-butil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico y siguiendo el procedimiento para el compuesto del ejemplo 188, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 402,0 $[M+1]$.

Ejemplo 190

[0863] 1-(1-(2-(terc-butil)-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)azetidin-3-iliden)propan-2-ona

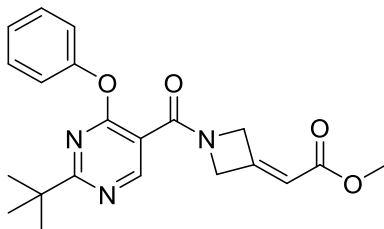


[0864] La mezcla de 1-(2-terc-butil-4-fenoxi-pirimidina-5-carbonil)azetidin-3-ona (63 mg, 0,19 mmol) y 1-(trifenil- λ 5-fosfanoiliden)propan-2-ona (108 mg, 0,34 mmol) en tolueno (3 ml, 0,065 M) se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró y se purificó

directamente por HPLC preparativa (fase inversa, MeCN/H₂O (FA al 0,1 %): 5-95 %) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,8 mg, 4 %). LC-MS m/z: 366,2 [M+1].

Ejemplo 191

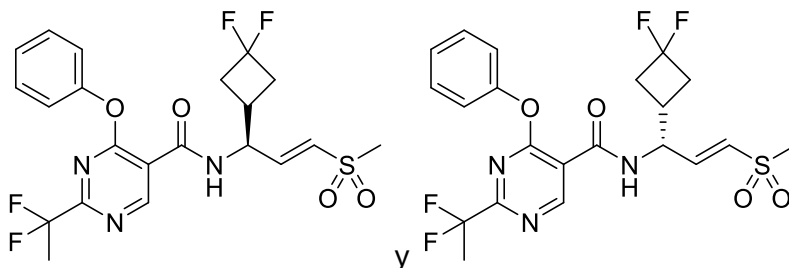
[0865] 2-(1-(2-(terc-butil)-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)azetidín-3-iliden)acetato de metilo



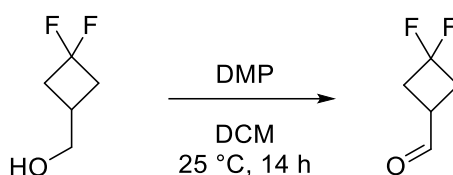
[0866] Usando (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo como material de partida para seguir el procedimiento para el compuesto del ejemplo 190, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 382,2 [M+1].

Ejemplos 192 y 193

[0867] (S,E)-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida/(R,E)-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonil)alil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

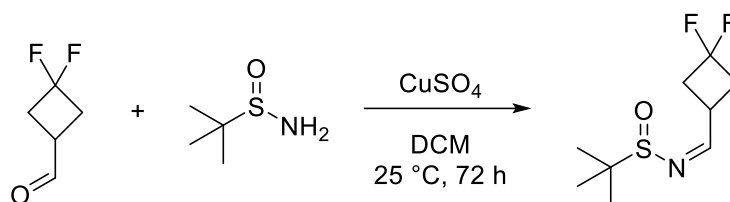


[0868] Etapa 1



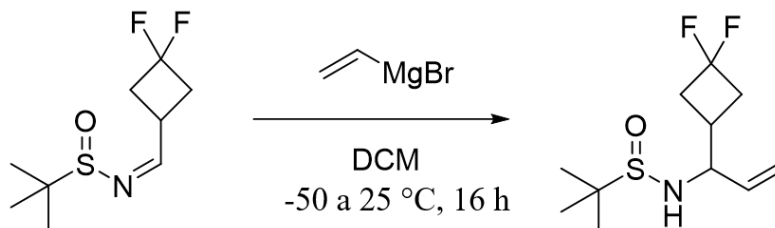
[0869] A una solución de (3,3-difluorociclobutil)metanol (1 g, 8,19 mmol) en DCM (30 ml, 0,273 M) se añadió peryodinano de Dess–Martin (4,86 g, 11,47 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó durante 14 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se enjuagó con DCM (3 x 5 ml). A continuación los filtrados combinados se lavaron con solución saturada de Na₂S₂O₃ (3 x 30 ml), solución saturada de NaHCO₃ (3 x 30 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró para dar 3,3-difluorociclobutanocarbaldehído crudo (983 mg).

[0870] Etapa 2



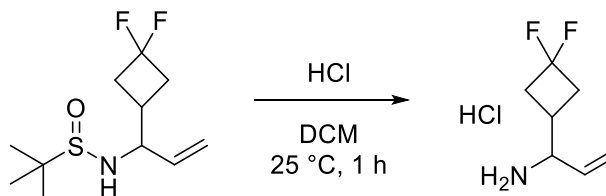
[0871] A una mezcla de 3,3-difluorociclobutanocarbaldehído (713 mg, 5,94 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfonamida (600 mg, 4,95 mmol) en DCM (10 ml, 0,495 M) se añadió sulfato cúprico (1,98 g, 12,38 mmol). Se agitó la mezcla durante 72 horas a $25\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y la torta del filtro se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). Los filtrados combinados se concentraron hasta sequedad para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 20 g, que se eluye con 10 % a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar (Z)-N-((3,3-difluorociclobutil)metilen)-2-metilpropano-2-sulfonamida como un aceite amarillo claro (770 mg, 70 % de rendimiento).

[0872] Etapa 3



[0873] A una solución de (Z)-N-((3,3-difluorociclobutil)metilen)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1 g, 4,48 mmol) en DCM (20 ml, 0,224 M) a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió a bromuro de vinilmagnesio (13,4 ml, 13,44 mmol, 1 M en THF). La solución se dejó calentar hasta $25\text{ }^\circ\text{C}$, durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se desactivó lentamente con agua (10 ml). A continuación la mezcla se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar N-(1-(3,3-difluorociclobutil)alil)-2-metilpropano-2-sulfonamida cruda como una 1:1 mezcla de isómeros (800 mg).

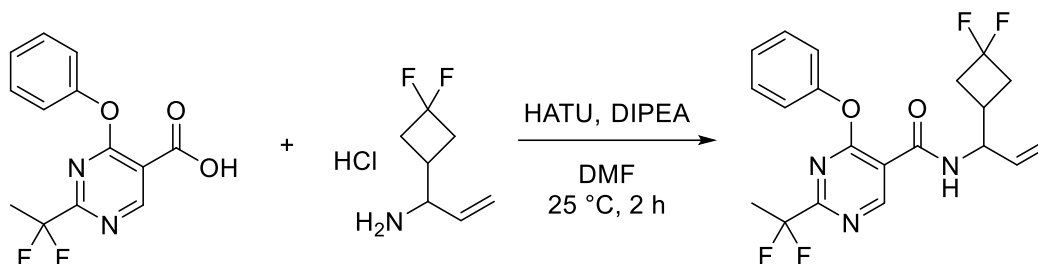
[0874] Etapa 4



[0875] N-(1-(3,3-difluorociclobutil)alil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (300 mg, 1,19 mmol) en HCl/MeOH (10 ml) se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora bajo N_2 . La mezcla de reacción se

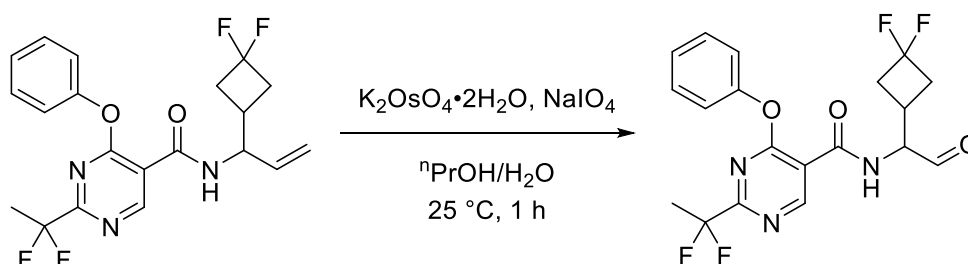
concentró bajo presión reducida para dar la sal de HCl de 1-(3,3-difluorociclobutil)prop-2-en-1-amina cruda como un aceite amarillo claro (180 mg).

[0876] Etapa 5



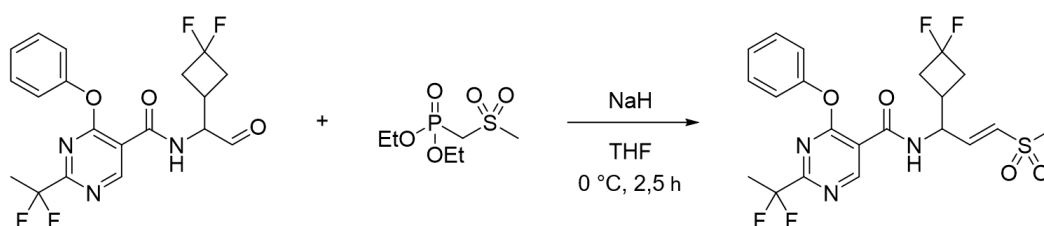
[0877] A una solución de sal de HCl de 1-(3,3-difluorociclobutil)prop-2-en-1-amina (50 mg, 0,34 mmol) en DMF (2 ml, 0,170 M) se añadió ácido 2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico (95,2 mg, 0,34 mmol), HATU (194 mg, 0,51 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,85 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 12 g, que se eluye con 15 % a 17 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar N-[1-(3,3-difluorociclobutil)alil]-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida como un sólido blanco (100 mg, 72 % de rendimiento).

[0878] Etapa 6



[0879] A una solución de N-[1-(3,3-difluorociclobutil)alil]-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida (90 mg, 0,22 mmol) en 1-propanol (2 ml, 0,055 M) y agua (2 ml, 0,055 M) se añadió osmiato de potasio(VI) dihidratado (6,8 mg, 0,022 mmol) y peryodato de sodio (94,9 mg, 0,44 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 hora bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar el disolvente para dar N-[1-(3,3-difluorociclobutil)-2-oxo-etil]-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida cruda como un sólido amarillo (90 mg).

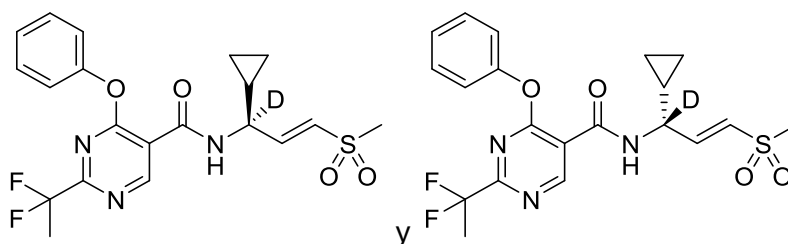
[0880] Etapa 7



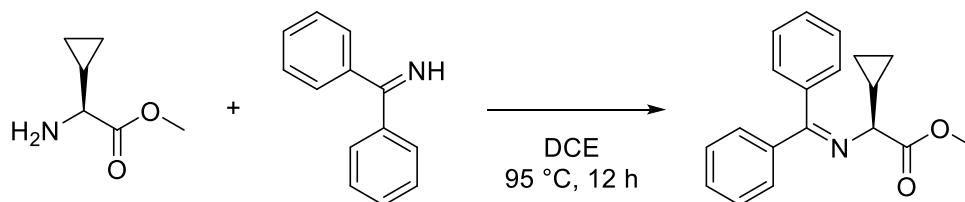
[0881] A una solución de ((metilsulfonil)metil)fosfonato de dietilo (92,3 mg, 0,40 mmol) en THF (5 ml, 0,052 M) se añadió hidruro de sodio (11,7 mg, 0,29 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. A continuación una solución de N-[1-(3,3-difluorociclobutil)-2-oxo-etil]-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida (150 mg, 0,36 mmol) en THF (2 ml, 0,052 M) se añadió gota a gota a 0 °C. Después de agitar a la temperatura durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se vertió en solución saturada fría de NH_4Cl (15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 μM , agua(NH_4HCO_3)/MeCN=35-55 % B, caudal = 25 ml/min) para dar la mezcla de los compuestos del título (50 mg, 28 % de rendimiento). La mezcla se separó por SFC quiral (columna: Daicel ChiralPak AD (250 mm*30 mm*10 μm), metanol neutro) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 488,1 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 488,1 [M+1]). La estereoquímica absoluta de los compuestos del título no se estableció.

Ejemplos 194 y 195

[0882] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil-1-d)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida/(R,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil-1-d)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



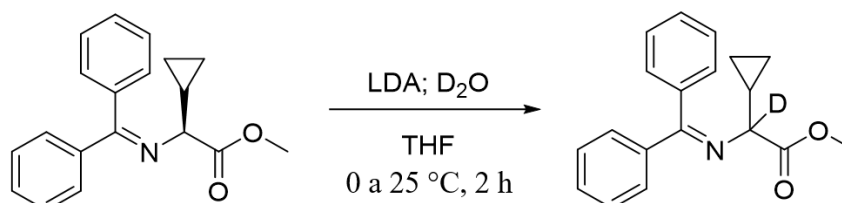
[0883] Etapa 1



[0884] A una solución de (S)-2-amino-2-ciclopropiloacetato de metilo (0,8 g, 6,19 mmol) en DCE (20 ml, 0,310 M) se añadió di(fenil)metanimina (1,12 g, 6,19 mmol) bajo N_2 a 25

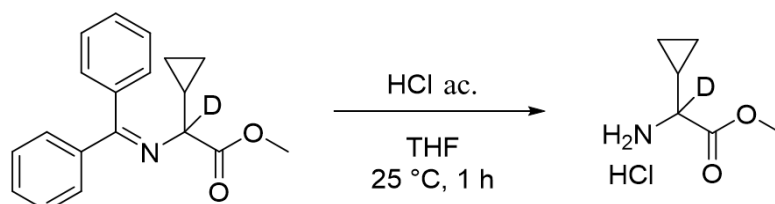
°C. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (PE:EA=2:1, R_f =0,8, UV=254 nm) para dar (2S)-2-(benzhidrilidenamino)-2-ciclopropil-acetato de metilo como un aceite amarillo (0,82 g, 45 % de rendimiento).

[0885] Etapa 2



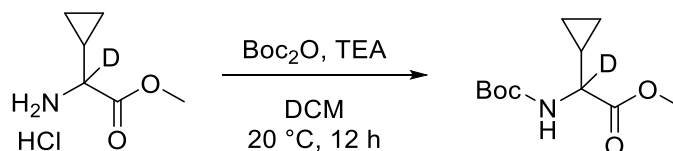
[0886] A una solución de (2S)-2-(benzhidrilidenamino)-2-ciclopropil-acetato de metilo (300 mg, 1,02 mmol) en THF (10 ml, 0,102 M) y se añadió solución de diisopropiloamida de litio (1,02 ml, 2,05 mmol, 2 M) a 0 °C durante 2 horas. Se añadió D₂O (20 ml) a la mezcla y se dejó calentar hasta 25 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-(benzhidrilidenamino)-2-ciclopropil-2-deuterio-acetato de metilo crudo como un aceite amarillo (100 mg).

[0887] Etapa 3



[0888] A una solución de 2-(benzhidrilidenamino)-2-ciclopropil-2-deuterio-acetato de metilo (100 mg, 0,34 mmol) en THF (5 ml, 0,068 M) y se añadió HCl 2 N (2 ml) a 0 °C bajo N₂. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se vertió en H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). A continuación la solución acuosa se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de 2-amino-2-ciclopropil-2-deuterio-acetato de metilo crudo como un aceite incoloro (25 mg).

[0889] Etapa 4

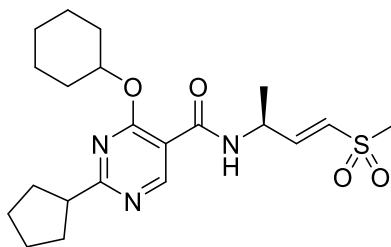


[0890] A una mezcla de clorhidrato de 2-amino-2-ciclopropil-2-deuterio-acetato de metilo (300 mg, 1,80 mmol) en DCM (10 ml, 0,180 M) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,47 g, 2,161 mmol) y trietilamina (1,82 g, 18,01 mmol) a 20 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc = 1:1) para dar 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropil-2-deuterio-acetato de metilo como un aceite incoloro (0,35 g, 84 % de rendimiento).

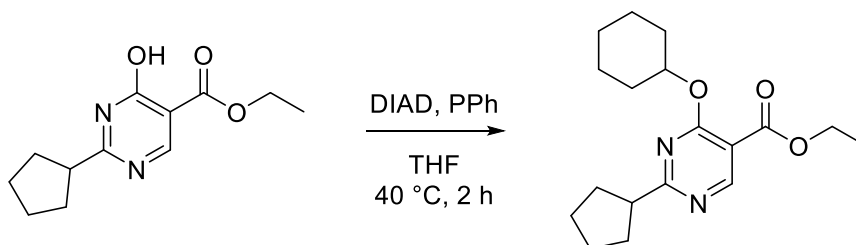
[0891] El 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropil-2-deuterio-acetato de metilo se convirtió en N-(1-ciclopropil-1-deuterio-2-oxo-etil)carbamato de terc-butilo por medio de reducción con LAH y oxidación con DMP como se describe previamente. Usando N-(1-ciclopropil-1-deuterio-2-oxo-etil)carbamato de terc-butilo en la etapa 1 y 2,2-difluoropropanamidina en la etapa 3 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por SFC quiral para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 439,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 439,2 [M+1]). La estereoquímica absoluta de los compuestos del título no se estableció.

Ejemplo 196

[0892] (S,E)-4-(ciclohexiloxi)-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0893] Etapa 1



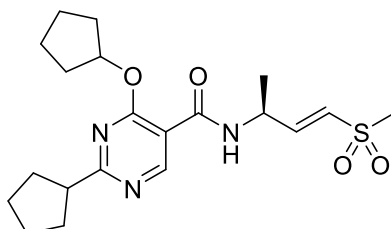
[0894] A una solución de 2-ciclopentil-4-hidroxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (0,300 g, 1,27 mmol) en THF (6 ml, 0,212 M) a 0 °C se añadió PPh₃ (0,4 g) y ciclohexanol (0,127 g, 1,27 mmol). A continuación se añadió DIAD (0,308 g) gota a gota. Se agitó la mezcla a 40 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5

ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, R_f (producto) = 0,5) para dar 4-(ciclohexoxi)-2-ciclopentil-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (0,1 g, 25 % de rendimiento).

[0895] Siguiendo la etapa 6 con 4-(ciclohexoxi)-2-ciclopentil-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 422,1 [M+1].

Ejemplo 197

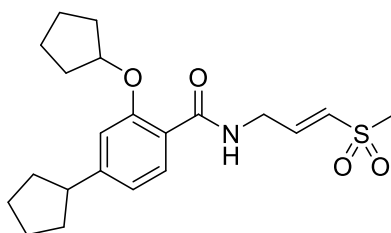
[0896] (S,E)-2-ciclopentil-4-(ciclopentiloxi)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida



[0897] Usando ciclopentanol en la etapa 1 en el procedimiento para el compuesto del ejemplo 196, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 408,2 [M+1].

Ejemplo 198

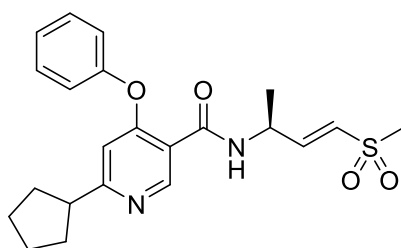
[0898] (E)-4-ciclopentil-2-(ciclopentiloxi)-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida



[0899] Usando ciclopentanol y 4-ciclopentil-2-hidroxi-benzoato de metilo en la etapa 1 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa en el procedimiento para el compuesto del ejemplo 196, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 392,2 [M+1].

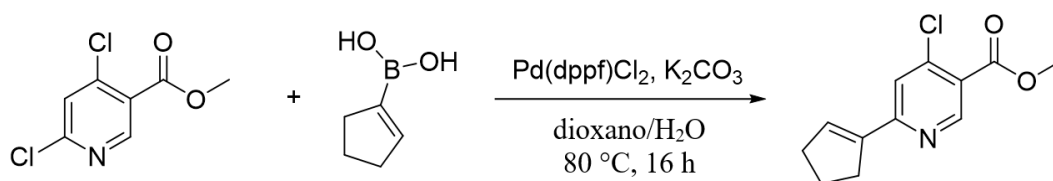
Ejemplo 199

[0900] (S,E)-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida



[0901] Procedimiento D

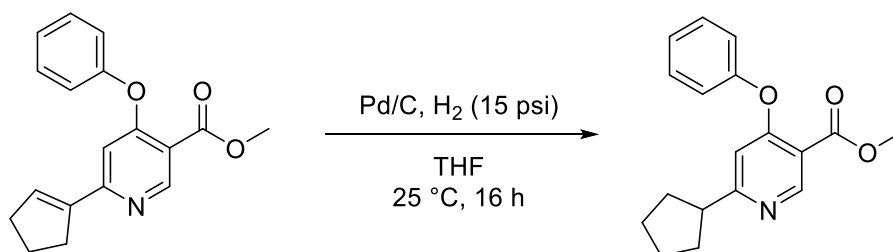
[0902] Etapa 1



[0903] Se añadió Pd(dppf)Cl_2 (702 mg, 0,97 mmol) a la mezcla de 4,6-dicloronicotinato de metilo (2 g, 9,71 mmol), ácido ciclopenten-1-ilborónico (978 mg, 8,74 mmol) y K_2CO_3 (2,68 g, 19,42 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml, 0,324 M) y agua (5 ml, 0,324 M). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N_2 . La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de 0~4 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar 4-cloro-6-(ciclopenten-1-il)piridina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (1,5 g, 65 % de rendimiento).

[0904] Usando 4-cloro-6-(ciclopenten-1-il)piridina-3-carboxilato de metilo para seguir la etapa 5 en el procedimiento A, se obtuvo 6-(ciclopenten-1-il)-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo.

[0905] Etapa 2



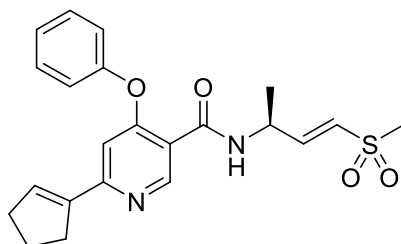
[0906] Se añadió Pd/C (200 mg) a 6-(ciclopenten-1-il)-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo (310 mg, 1,05 mmol) en THF (7 ml, 0,150 M). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h bajo H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para

dar 6-ciclopentil-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo crudo como un aceite amarillo (310 mg).

[0907] Siguiendo la etapa 6 con 6-ciclopentil-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 415,0 [M+1].

Ejemplo 200

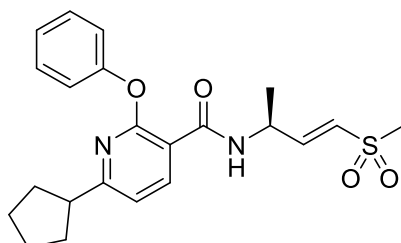
[0908] (S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida



[0909] Siguiendo la etapa 6 con 6-(ciclopent-1-en-1-il)-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 413,1 [M+1].

Ejemplo 201

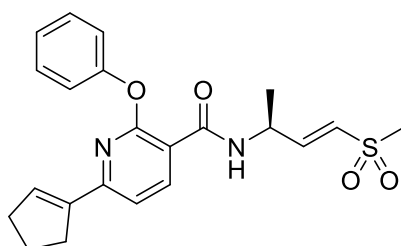
[0910] (S,E)-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida



[0911] Usando 2,6-dicloropiridina-3-carboxilato de etilo en la etapa 1 en el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 415,2 [M+1].

Ejemplo 202

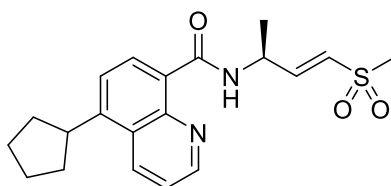
[0912] (S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida



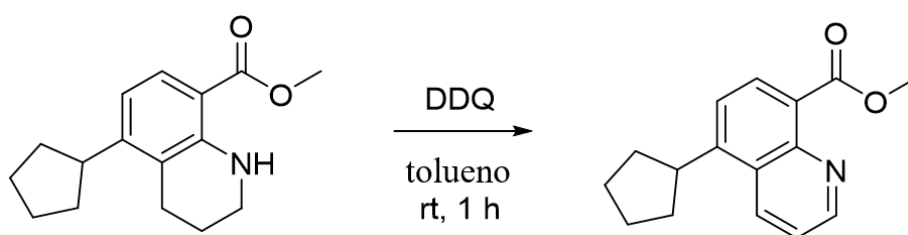
[0913] Siguiendo la etapa 6 con 6-ciclopentil-2-fenoxi-piridina-3-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 413,2 [M+1].

Ejemplo 203

[0914] (S,E)-5-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)quinolina-8-carboxamida



[0915] Usando 5-bromoquinolina-8-carboxilato de etilo como material de partida y después de la etapa 1 y la etapa 2 del procedimiento D, se obtuvo 5-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-8-carboxilato de metilo.

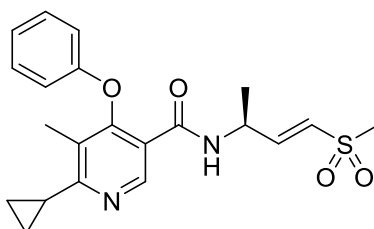


[0916] A una solución de 5-ciclopentil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-8-carboxilato de metilo (149 mg, 0,575 mmol) en tolueno (6 ml, 0,096 M) se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (313 mg, 1,38 mmol) a RT. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en presión reducida y se purificó por medio de cromatografía en columna de fase normal usando Biotage Isolera (0-10 % de MeOH/DCM) para dar 5-ciclopentilquinolina-8-carboxilato de metilo como un sólido oscuro (140 mg, 95 % de rendimiento).

[0917] Siguiendo la etapa 6 y 7 en el procedimiento A y usando ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 373,2 [M+1].

Ejemplo 204

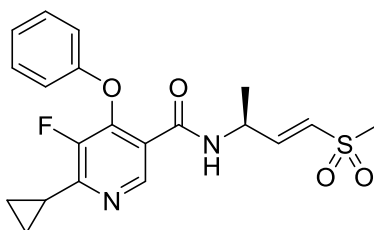
[0918] (S,E)-6-ciclopropil-5-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida



[0919] Usando 4,6-dicloro-5-metilnicotinato de etilo/ácido ciclopropilborónico/fosfato de potasio (tribásico) en la etapa 1, omitiendo la etapa 2 y siguiendo las etapas subsiguientes en el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 401,2 [M+1].

Ejemplo 205

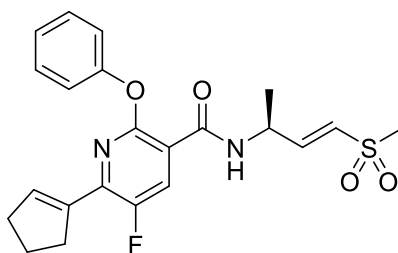
[0920] (S,E)-6-ciclopropil-5-fluoro-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida



[0921] Usando 4,6-dicloro-5-fluoronicotinato de etilo/ácido ciclopropilborónico/fosfato de potasio (tribásico) en la etapa 1, omitiendo la etapa 2 y siguiendo las etapas subsiguientes en el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 405,0 [M+1].

Ejemplo 206

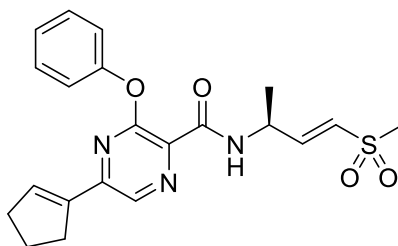
[0922] (R,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-5-fluoro-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida



[0923] Usando 2,6-dicloro-5-fluoropiridina-3-carboxilato de metilo en la etapa 1, omitiendo la etapa 2 y siguiendo las etapas subsiguientes en el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 401,2 [M+1].

Ejemplo 207

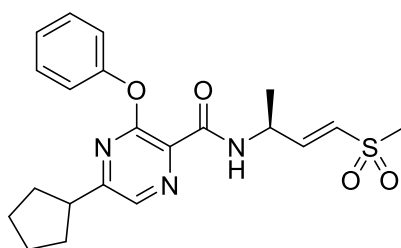
[0924] (S,E)-5-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-3-fenoxipirazina-2-carboxamida



[0925] Usando 3,5-dicloropirazina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1, omitiendo la etapa 2 y siguiendo las etapas subsiguientes en el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 414,2 [M+1].

Ejemplo 208

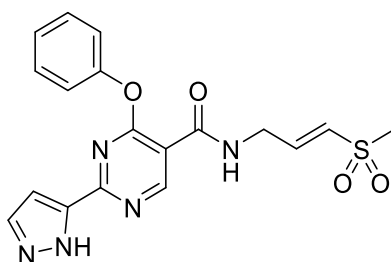
[0926] (S,E)-5-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-3-fenoxipirazina-2-carboxamida



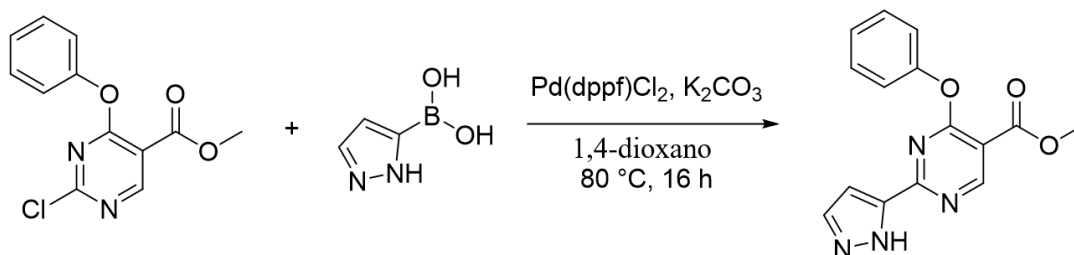
[0927] Usando 3,5-dicloropirazina-2-carboxilato de metilo en la etapa 1 para seguir el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 416,2 [M+1].

Ejemplo 209

[0928] (E)-N-(3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxi-2-(1H-pirazol-5-il)pirimidina-5-carboxamida



[0929] Etapa 1

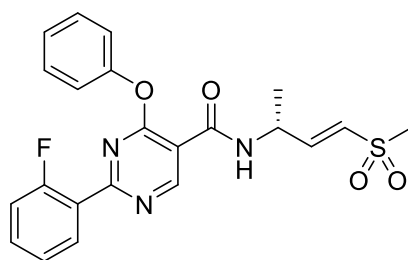


[0930] A una solución de 2-cloro-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de metilo (100 mg, 0,38 mmol), ácido 1H-pirazol-5-ilborónico (50,7 mg, 0,45 mmol), carbonato de potasio (78,33 mg, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml, 0,105 M) y agua (0,600 ml, 0,105 M) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (15 mg) bajo N₂. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas. A la mezcla se añadió EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 5 ml) y se secó en Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa(TFA) para dar 4-fenoxi-2-(1H-pirazol-5-il)pirimidina-5-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (26 mg, 23 % de rendimiento).

[0931] Siguiendo la etapa 6 y 7 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 400,1 [M+1].

Ejemplo 210

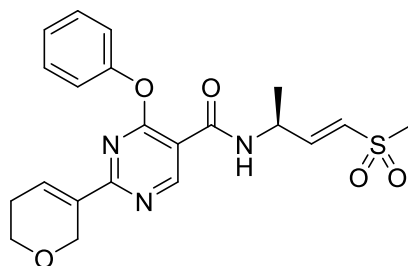
[0932] (R,E)-2-(2-fluorofenil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0933] Usando ácido 2-fluorofenilborónico en la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 209 y usando ácido [(E,1R)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 442,0 [M+1].

Ejemplo 211

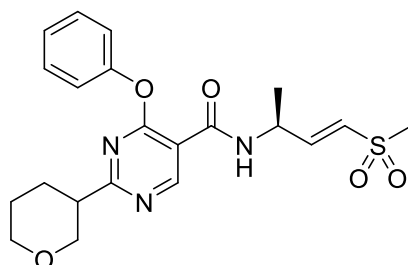
[0934] (S,E)-2-(5,6-dihidro-2H-piran-3-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0935] Usando 2-(5,6-dihidro-2h-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 209 y usando ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 430,2 [M+1].

Ejemplo 212

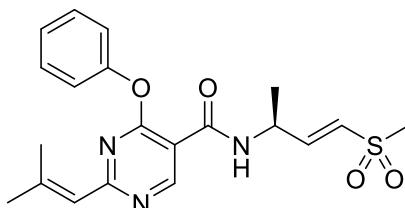
[0936] N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimidina-5-carboxamida



[0937] Usando 2-(5,6-dihidro-2h-piran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 209, siguiendo la etapa 2 en el procedimiento D (hidrogenación) y usando ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 432,0 [M+1].

Ejemplo 213

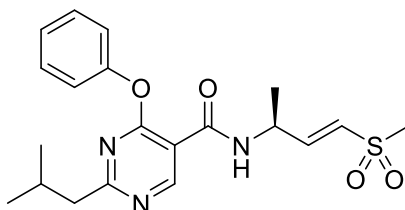
[0938] (S,E)-2-(2-metilprop-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0939] Usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano en la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 209 y usando ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 402,1 [M+1].

Ejemplo 214

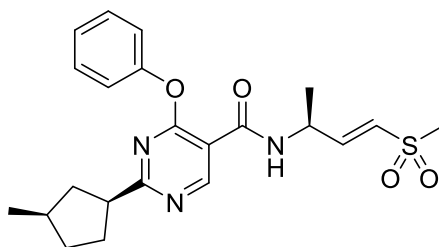
[0940] (S,E)-2-isobutil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



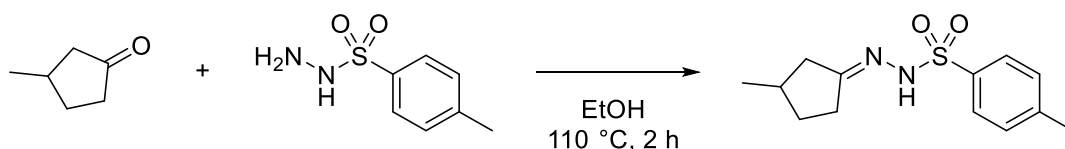
[0941] Usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano en la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 209, siguiendo la etapa 2 en el procedimiento D (hidrogenación) y usando ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 404,2 [M+1].

Ejemplo 215

[0942] rac-2-((1R,3S)-3-metilciclopentil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

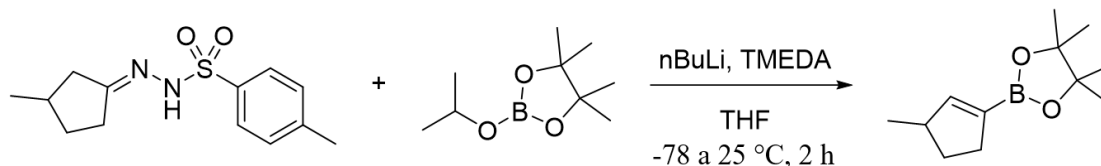


[0943] Etapa 1



[0944] A una solución de 3-metilciclopentanona (500 mg, 5,10 mmol) en etanol (10 ml, 0,51 M) se añadió p-toluenosulfonil hidrazida (948,8 mg, 5,10 mmol) y a continuación la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se trituró con MTBE y DCM para dar 4-metil-N-[(Z)-(3-metilciclopentiliden)amino]bencenosulfonamida como un sólido blanco (900 mg, 66 % de rendimiento).

[0945] Etapa 2

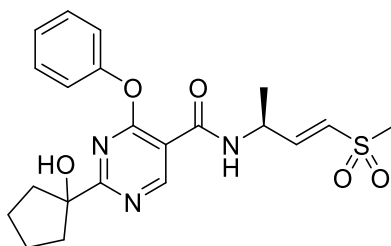


[0946] A una solución de 4-metil-N-[(Z)-(3-metilciclopentiliden)amino]bencenosulfonamida (5,0 g, 18,77 mmol) en THF (60 ml, 0,313 M) se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (60 ml, 389,85 mmol, 0,7550 g/ml) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C y a continuación se añadió gota a gota solución de n-butil litio (34,54 ml, 86,35 mmol, 2,5 M) a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 hora, a continuación se dejó calentar hasta 25 °C. Después de agitar durante 1,5 horas, la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (15,4 g, 82,60 mmol) gota a gota a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 hora a continuación a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl saturado acuoso (200 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=1:0 a 1:1) para dar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilciclopenten-1-il)-1,3,2-dioxaborolano como un aceite amarillo (1,0 g, 26 % de rendimiento).

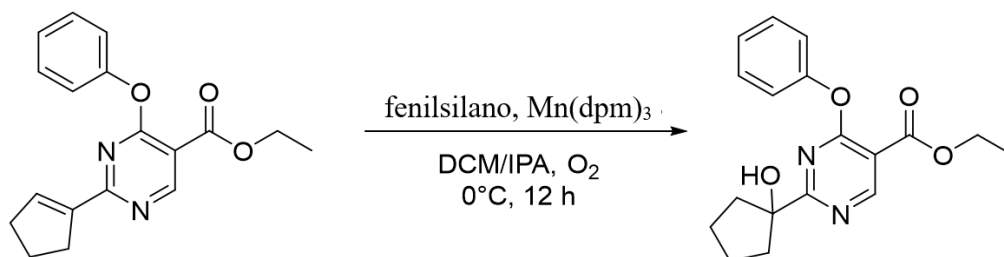
[0947] Usando 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilciclopenten-1-il)-1,3,2-dioxaborolano en la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 209, siguiendo la etapa 2 en el procedimiento D (hidrogenación) y usando ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 430,2 [M+1].

Ejemplo 216

[0948] (S,E)-2-(1-hidroxiciclopentil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0949] Usando ácido ciclopenten-1-ilborónico en la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 209, se obtuvo 2-(ciclopenten-1-il)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco.

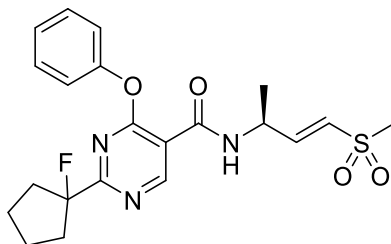


[0950] A una solución de 2-(ciclopenten-1-il)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (600 mg, 1,93 mmol) en DCM (6 ml, 0,242 M) e IPA (2 ml, 0,242 M) se añadió fenilosilano (209,2 mg, 1,93 mmol) y Mn(dpm)_3 (84 mg) a 0 °C. El aire se eliminó del matraz. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de oxígeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 10/1) para dar 2-(1-hidroxyciclopentil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco (300 mg, 47 % de rendimiento).

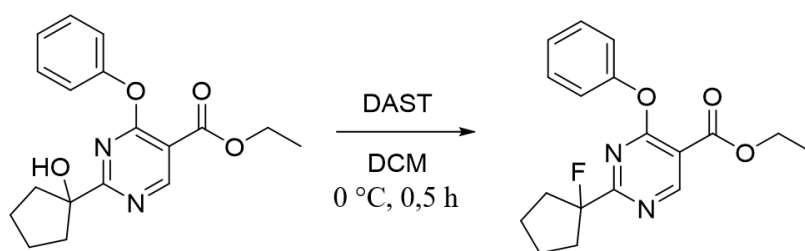
[0951] Siguiendo la etapa 6 con 2-(1-hidroxyciclopentil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 432,1 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 217

[0952] (S,E)-2-(1-fluorociclopentil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0953] Etapa 1

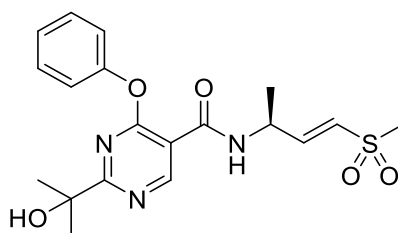


[0954] A una solución de 2-(1-hidroxiciclopentil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (200 mg, 0,61 mmol) en DCM (5 ml, 0,122 M) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (147,3 mg, 0,91 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, R_f (producto) = 0,4) para dar 2-(1-fluorociclopentil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco (80 mg, 40 % de rendimiento).

[0955] Siguiendo la etapa 6 con 2-(1-fluorociclopentil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 434,2 [M+1].

Ejemplo 218

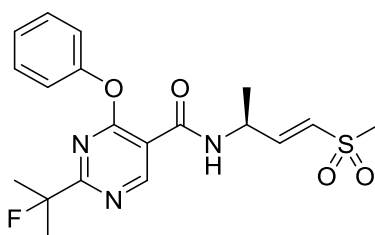
[0956] (S,E)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0957] Usando 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano como material de partida para seguir el procedimiento para el compuesto del ejemplo 216, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 406,2 [M+1].

Ejemplo 219

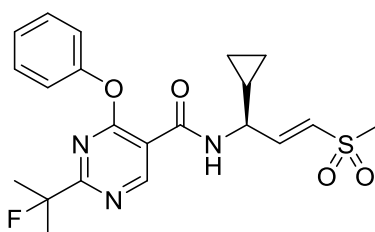
[0958] (S,E)-2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0959] Usando 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como material de partida para seguir el procedimiento para el compuesto del ejemplo 217, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 408,1 [M+1].

Ejemplo 220

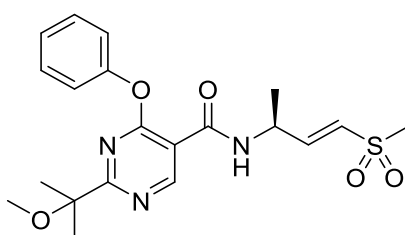
[0960] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-(2-fluoropropan-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



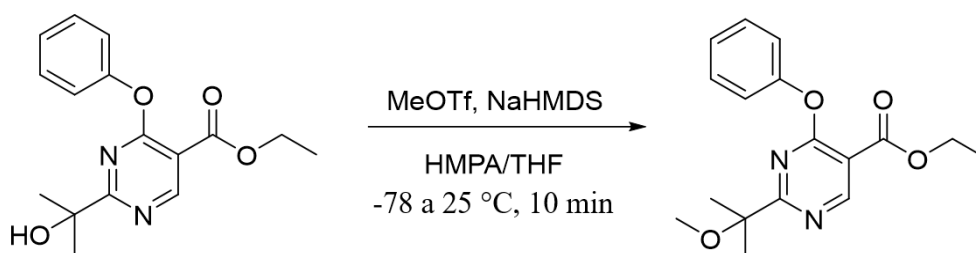
[0961] Siguiendo la etapa 7 con ácido 2-(2-fluoropropan-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxílico/ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 434,1 [M+1].

Ejemplo 221

[0962] (S,E)-2-(2-metoxipropan-2-il)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0963] Etapa 1



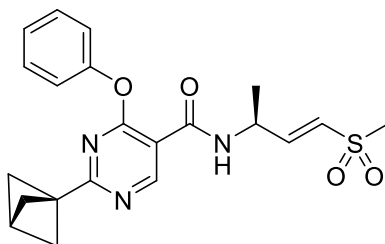
[0964] A la mezcla de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (50 mg, 0,17 mmol) en THF (3 ml, 0,028 M) se añadió una solución de NaHMDS (0,2 ml, 1

M) y hexametilfosforamida (59,3 mg, 0,33 mmol) en THF (3 ml, 0,028 M) a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 5 minutos. A continuación a la mezcla se añadió trifluorometanosulfonato de metilo (54,3 mg, 0,33 mmol) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 2-(1-metoxi-1-metil-etil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco (40 mg, 76 % de rendimiento).

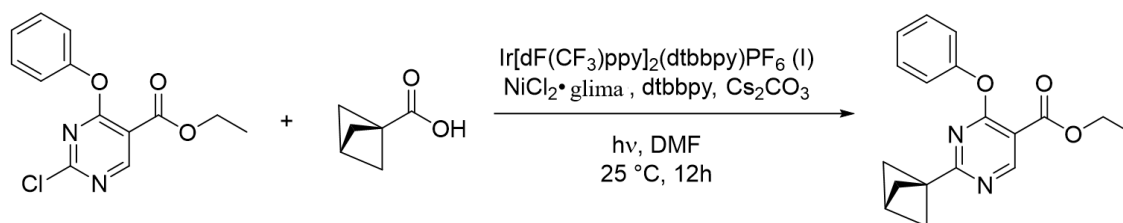
[0965] Siguiendo la etapa 6 con 2-(1-metoxi-1-metil-etil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-allyl]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 420,1 [M+1].

Ejemplo 222

[0966] (S,E)-2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0967] Etapa 1



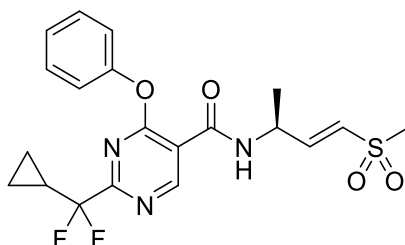
[0968] A la mezcla de 2-cloro-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,08 mmol), ácido biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (120,7 mg, 1,08 mmol) en DMF (2 ml, 0,179 M) se añadió Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (I) (10 mg, 10,0 μmol), NiCl₂·glyme (36 mg), dtbbpy (60 mg), Cs₂CO₃ (1,15 g). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de una corriente de nitrógeno durante 15 minutos a 0 °C. A continuación la mezcla de reacción se agitó y se irradió con dos LED azules de 34 W (los viales se separan aproximadamente 6 cm de la fuente de luz) con un ventilador colocado encima para enfriar. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (5 ml) y la fase

acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un aceite rojo (20 mg, 6,0 % de rendimiento).

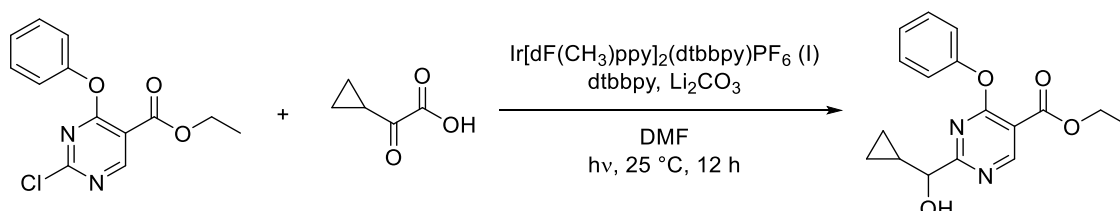
[0969] Siguiendo la etapa 6 con 2-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 414,1 [M+1].

Ejemplo 223

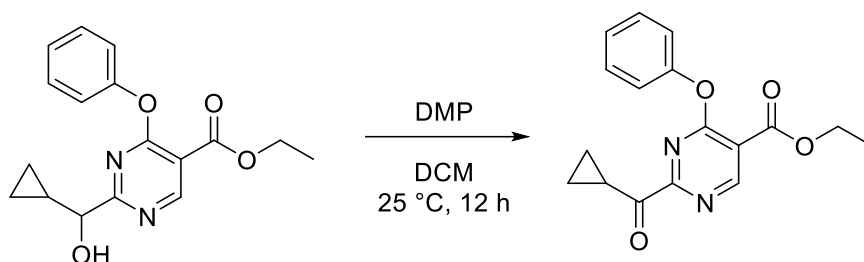
[0970] (S,E)-2-(ciclopropildifluorometil)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



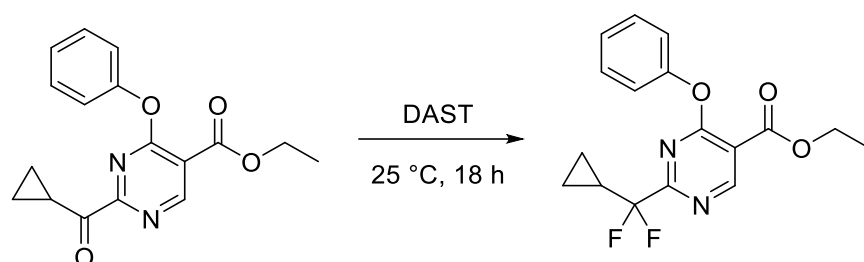
[0971] Etapa 1



[0972] A la mezcla de 2-cloro-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (150 mg, 0,54 mmol) en DMF (2 ml, 0,179 M) se añadió ácido 2-ciclopropil-2-oxo-acético (122,8 mg, 1,08 mmol), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CH}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (I) (3,5 mg, 10,0 μmol), $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glim}$ (12 mg), dtbbpy (14 mg), Li_2CO_3 (230 mg). La mezcla de reacción se desgasificó por burbujeo de corriente de nitrógeno durante 15 minutos a 0 °C. A continuación la mezcla de reacción se agitó y se irradió con dos LED azules de 34 W (los viales se separan aproximadamente 6 cm de la fuente de luz) con un ventilador colocado encima para enfriar. Se agitó la mezcla durante 12 horas a 25 °C. A la mezcla se añadió H_2O (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1, R_f = 0,35) para dar 2-[ciclopropil(hidroxil)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (30 mg, 18 % de rendimiento).

[0973] Etapa 2

[0974] A la mezcla de 2-[ciclopropil(hidroxi)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (20 mg, 0,064 mmol) en DCM (3 ml, 0,0212 M) se añadió peryodinano de Dess-Martin (17,5 mg). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\cdot\text{ac}$ (2 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-(ciclopropanocarbonil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo crudo como un aceite amarillo (10 mg).

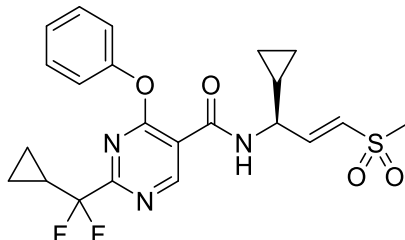
[0975] Etapa 3

[0976] La mezcla de 2-(ciclopropanocarbonil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (140 mg, 0,45 mmol) en DAST (2 ml) se agitó a 25 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\cdot\text{ac}$ (2 ml) a 25 °C, y a continuación se diluyó con H_2O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (130 mg, 87 % rendimiento).

[0977] Siguiendo la etapa 6 con 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 438,1 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 224

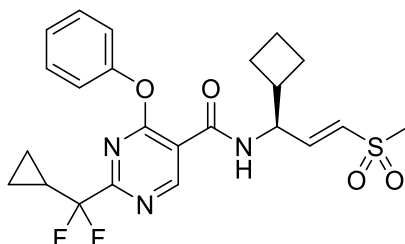
[0978] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0979] Siguiendo la etapa 6 con 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 464,1 [M+1].

Ejemplo 225

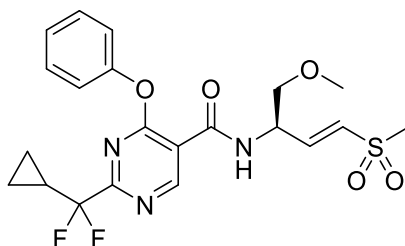
[0980] (S,E)-N-(1-ciclobutil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[0981] Siguiendo la etapa 6 con 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-ciclobutil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 478,1 [M+1].

Ejemplo 226

[0982] (S,E)-2-(ciclopropildifluorometil)-N-(1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

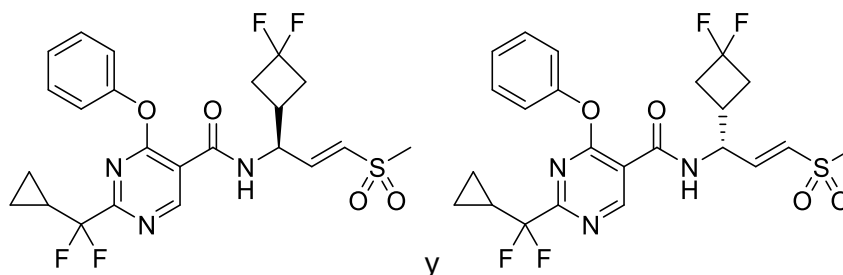


[0983] Siguiendo la etapa 6 con 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido (E,2R)-1-metoxi-4-metilsulfonil-but-3-en-2-amino

4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 468,1 [M+1].

Ejemplos 227 y 228

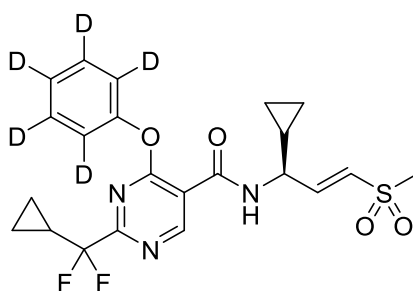
[0984] (S,E)-2-(ciclopropildifluorometil)-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida/(R,E)-2-(ciclopropildifluorometil)-N-(1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



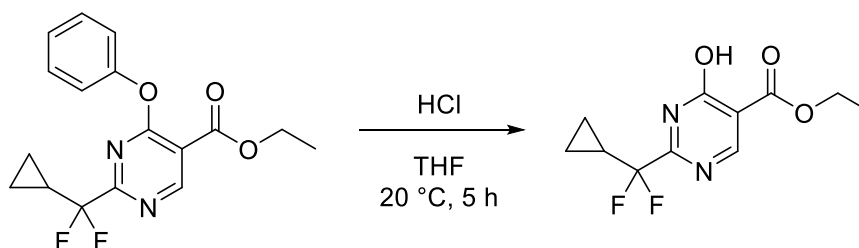
[0985] Usando ácido 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico en la etapa 5 para seguir el procedimiento para los compuestos del ejemplo 192/193, se obtuvo la mezcla de compuestos del título. La mezcla se separó por SFC quiral (columna: Daicel ChiralPak AD (250 mm*30 mm, 10 μ m)) para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 514,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 514,1 [M+1]). La estereoquímica absoluta de los compuestos del título no se estableció.

Ejemplo 229

[0986] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-(fenoxi-d5)pirimidina-5-carboxamida



[0987] Etapa 1



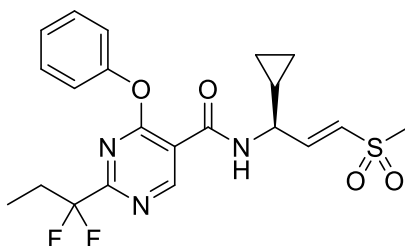
[0988] Una solución de 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (500 mg, 1,50 mmol) en THF (5 ml, 0,299 M) y HCl (6 N, 5 ml) se agitó a 20 °C durante

5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM:alcohol isopropílico=3:1 (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm ; fase móvil: agua(TFA)-MeCN; B %: 10 %-45 %, 8 min) para dar 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-hidroxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco (210 mg, 54 % de rendimiento).

[0989] Siguiendo la etapa 4 en el procedimiento A con 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-hidroxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo, la etapa 5 con fen-d5-ol y etapas subsiguientes mientras se usa ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 469,3 [M+1].

Ejemplo 230

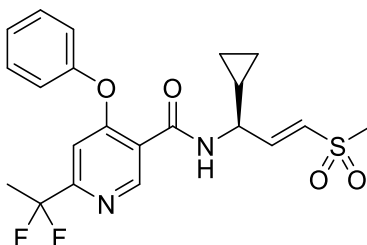
[0990] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-2-(1,1-difluoropropil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



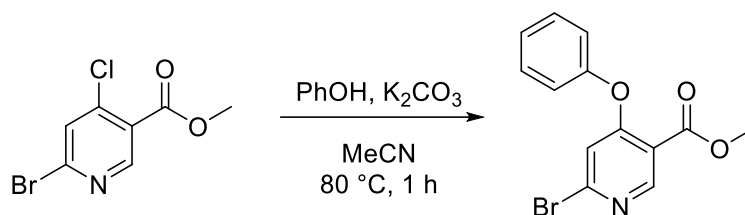
[0991] Usando ácido 2-oxobutanoico en la etapa 1 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 223 y siguiendo las etapas subsiguientes mientras se usa ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 452,2 [M+1].

Ejemplo 231

[0992] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-6-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxinicotinamida

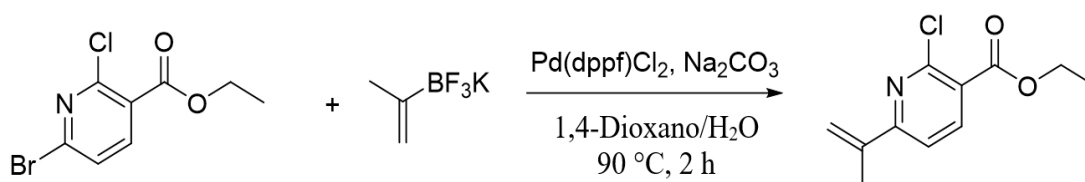


[0993] Etapa 1



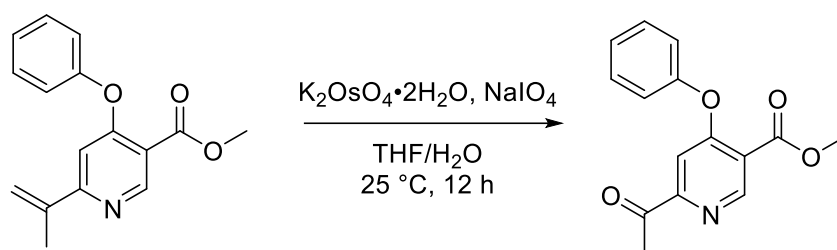
[0994] A una solución de 6-bromo-4-cloro-piridina-3-carboxilato de metilo (90 mg, 0,36 mmol) en MeCN (2 ml, 0,095 M) se añadió fenol (27 mg, 0,29 mmol) y carbonato de potasio (149 mg, 1,08 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 hora bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con salmuera (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 6-bromo-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (80 mg, 72 % de rendimiento).

[0995] Etapa 2



[0996] A una solución de 6-bromo-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo (610 mg, 1,98 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml, 0,048 M) y agua (1 ml, 0,048 M) se añadió sal de potasio de trifluoro(prop-1-en-2-il)-λ⁴-borano (293 mg, 1,98 mmol), carbonato de sodio (629,48 mg, 5,9391 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (143 mg, 0,20 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 12 horas bajo N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con salmuera (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 40 g, que se eluye con 0 % a 17 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 6-isopropenil-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (320 mg, 60 % de rendimiento).

[0997] Etapa 3

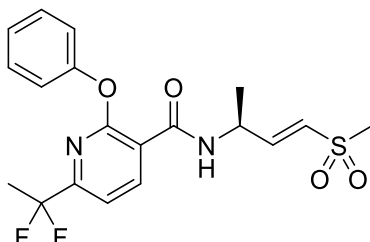


[0998] A una solución de 6-isopropenil-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo (26 mg, 0,097 mmol) en THF (2 ml, 0,032 M) y agua (1 ml, 0,032 M) se añadió osmiato de potasio (VI) dihidratado (3,0 mg, 0,0097 mmol) y peryodato de sodio (104 mg, 0,48 mmol). Se agitó la mezcla a 25°C durante 12 horas bajo N_2 . La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar 6-acetil-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo crudo como un aceite amarillo (0,30 g).

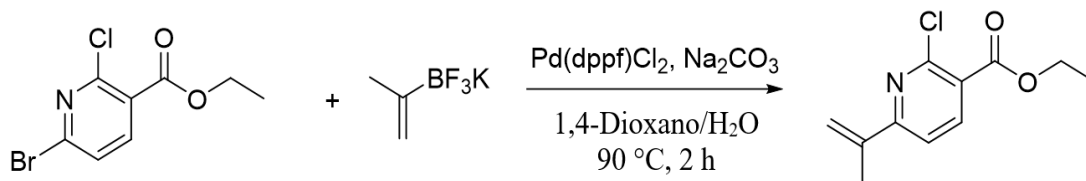
[0999] Usando 6-acetil-4-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo para seguir la etapa 3 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 223 y las etapas subsiguientes mientras se usa ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 437,1 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 232

[1000] (S,E)-6-(1,1-difluoroetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida



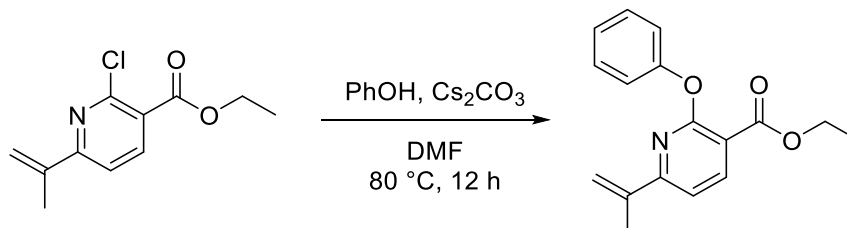
[1001] Etapa 1



[1002] A una solución de 6-bromo-2-cloro-piridina-3-carboxilato de etilo (900 mg, 3,40 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml, 0,28 M) y agua (2 ml, 0,28 M) se añadió sal de potasio trifluoro(prop-1-en-2-il)- λ^4 -borano (503,5 mg, 3,40 mmol), Na_2CO_3 (1,08 g) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (210 mg). Se agitó la mezcla a 90°C durante 2 horas bajo N_2 . La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua (20 ml) a 20°C y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice que se eluye con éter de

petróleo/acetato de etilo = 100: 1 a 10: 1) para dar 2-cloro-6-isopropenil-piridina-3-carboxilato de etilo como un aceite incoloro (690 mg, 90 % de rendimiento).

[1003] Etapa 2

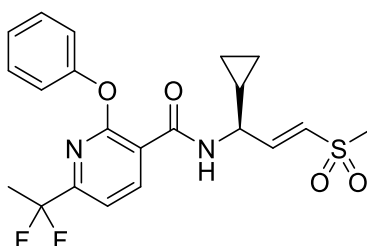


[1004] A una solución de fenol (316,5 mg, 3,36 mmol) en DMF (10 ml, 0,306 M) se añadió Cs_2CO_3 (1,2 g) y 2-cloro-6-isopropenil-piridina-3-carboxilato de etilo (690 mg, 3,06 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 12 horas bajo N_2 . La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua (30 ml) a 20 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice que se eluye con éter de petróleo/acetato de etilo = 100: 1 a 10: 1) para dar 6-isopropenil-2-fenoxi-piridina-3-carboxilato de etilo como un aceite incoloro (670 mg, 77 % de rendimiento).

[1005] Usando 6-isopropenil-2-fenoxi-piridina-3-carboxilato de etilo para seguir el procedimiento para el compuesto del ejemplo 231 de la etapa 3 y usando ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 411,1 [M+1].

Ejemplo 233

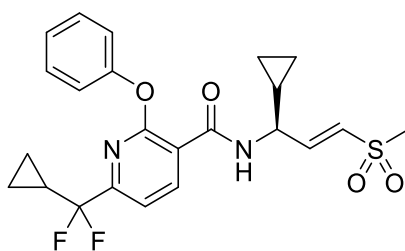
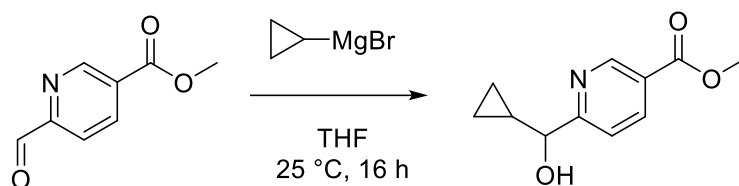
[1006] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-6-(1,1-difluoroetil)-2-fenoxinicotinamida



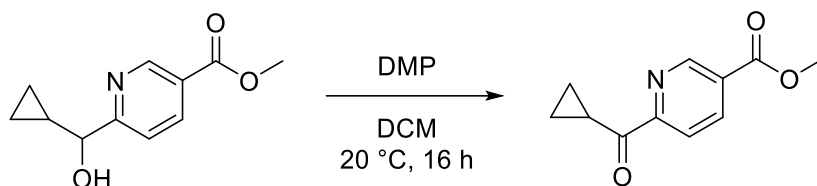
[1007] Siguiendo el procedimiento para el compuesto del ejemplo 232 y usando ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 437,1 [M+1].

Ejemplo 234

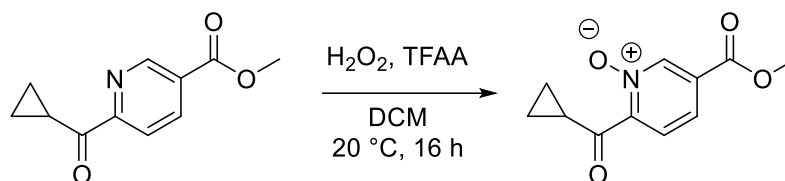
[1008] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-6-(ciclopropildifluorometil)-2-fenoxinicotinamida

**[1009]** Etapa 1

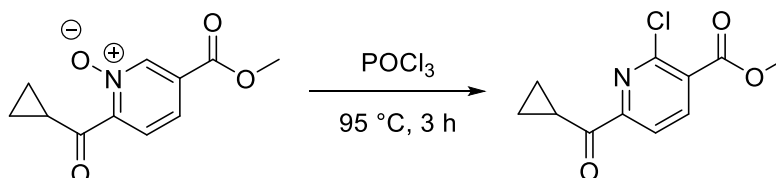
[1010] Bromo(ciclopropil)magnesio (20,0 ml, 19,98 mmol, 1 M) se añadió a 6-formilpiridina-3-carboxilato de metilo (3 g, 18,17 mmol) en THF (50 ml, 0,363 M) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado acuoso (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de 0~15 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar 6-[ciclopropil(hidroxi)metil]piridina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (1,5 g, 40 % de rendimiento).

[1011] Etapa 2

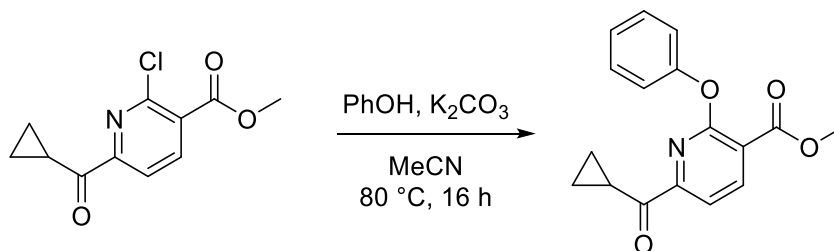
[1012] Se añadió DMP (300 mg) a 6-[ciclopropil(hidroxi)metil]piridina-3-carboxilato de metilo (1,4 g, 6,76 mmol) en DCM (30 ml, 0,225 M) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 16 horas. La reacción se desactivó mediante la adición del $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado ac. (40 ml) y la solución se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y NaHCO_3 ac. (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de 0~5 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar 6-(ciclopropanocarbonil)piridina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (1,35 g, 97 % de rendimiento).

[1013] Etapa 3

[1014] A la mezcla de 6-(ciclopropanocarbonil)piridina-3-carboxilato de metilo (650 mg, 3,17 mmol) en DCM (25 ml, 0,127 M) se añadió peróxido de hidrógeno de urea (1,04 g, 11,09 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0°C , a continuación se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,66 g, 7,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 saturado acuoso (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 6-(ciclopropanocarbonil)-1-óxido-piridin-1-ilo-3-carboxilato de metilo crudo como un aceite amarillo (700 mg).

[1015] Etapa 4

[1016] El 6-(ciclopropanocarbonil)-1-óxido-piridin-1-ilo-3-carboxilato de metilo (700 mg, 3,16 mmol) en POCl_3 (5 ml) se calentó a 95°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de gradiente 0~100 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para dar 2-cloro-6-(ciclopropanocarbonil)piridina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (270 mg, 36 % de rendimiento).

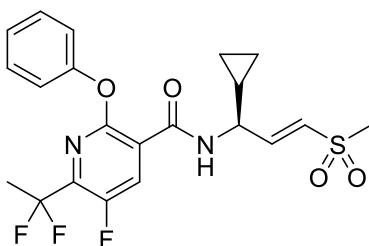
[1017] Etapa 5

[1018] A mezcla de 2-cloro-6-(ciclopropanocarbonil)piridina-3-carboxilato de metilo (270 mg, 1,13 mmol), fenol (127 mg, 1,35 mmol) y K_2CO_3 (389 mg, 2,82 mmol) en MeCN (5 ml, 0,225 M). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , PE:EtOAc= 5:1) para dar 6-(ciclopropanocarbonil)-2-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (270 mg, 81 % de rendimiento).

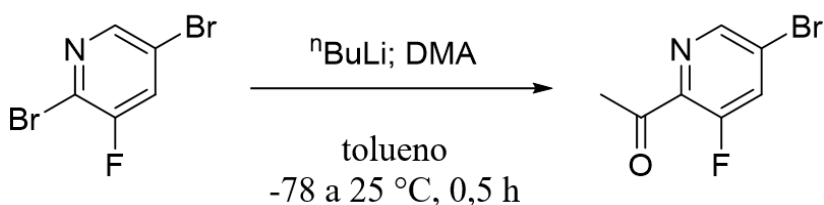
[1019] Usando 6-(ciclopropanocarbonil)-2-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo para seguir la etapa 3 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 223 y las etapas subsiguientes mientras se usa ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 463,1 [M+1].

Ejemplo 235

[1020] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-2-fenoxinicotinamida

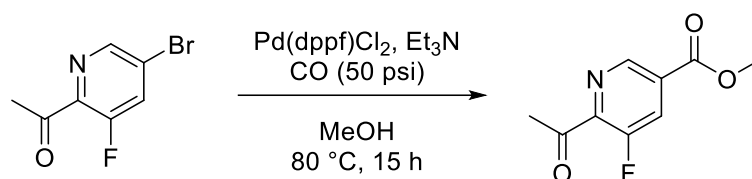


[1021] Etapa 1



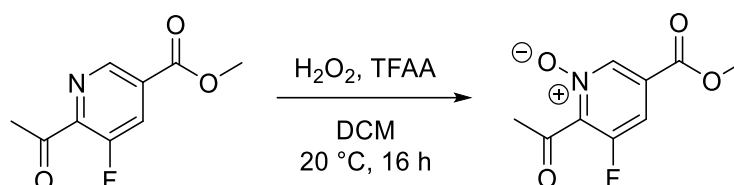
[1022] A la mezcla de 2,5-dibromo-3-fluoro-piridina (1 g, 3,92 mmol) en tolueno (10 ml, 0,392 M) se añadió n-BuLi (2,5 M, 1,73 ml) a -78 °C y a continuación se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se añadió N,N-dimetilacetamida (0,34 g, 3,92 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 10:1) para dar 1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)etenona como un sólido blanco (520 mg, 61 % de rendimiento).

[1023] Etapa 2



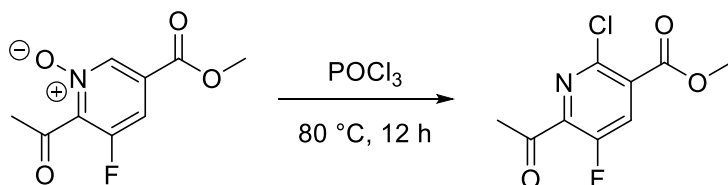
[1024] A una mezcla de trietilamina (92,8 mg, 0,92 mmol) y 1-(5-bromo-3-fluoro-2-piridil)etanona (100 mg, 0,46 mmol) en metanol (2 ml, 0,229 M) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (45 mg) a $20\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se purgó con CO y se agitó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ bajo CO (50 psi) durante 15 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE:EtOAc=3:1, $R_f = 0,3$) para dar 6-acetil-5-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (90 mg, 100 % de rendimiento).

[1025] Etapa 3

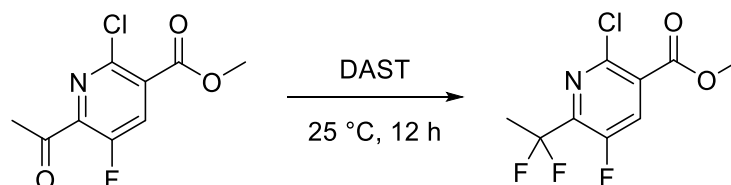


[1026] A la mezcla de 6-acetil-5-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo (800 mg, 4,058 mmol) en DCM (10 ml, 0,406 M) se añadió peróxido de hidrógeno de urea (1,34 g, 14,20 mmol). La mezcla se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$, a continuación se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (2,13 g, 10,14 mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a $20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 saturado acuoso (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 6-acetil-5-fluoro-1-óxido-piridin-1-ilo-3-carboxilato de metilo crudo como un aceite amarillo (470 mg).

[1027] Etapa 4



[1028] El 6-acetil-5-fluoro-1-óxido-piridin-1-ilo-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1,88 mmol) en POCl_3 (5 ml) se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 3:1) para dar 6-acetil-2-cloro-5-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (210 mg, 48 % de rendimiento).

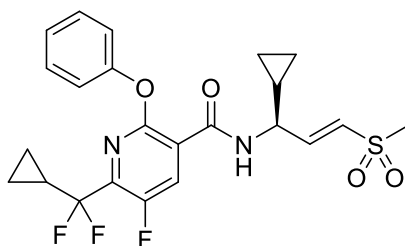
[1029] Etapa 5

[1030] El 6-acetil-2-cloro-5-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo (200 mg, 0,864 mmol) en DAST (2 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de Na₂S₂O₃ acuoso (2 ml) a 25 °C y se diluyó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (140 mg, 64 % de rendimiento).

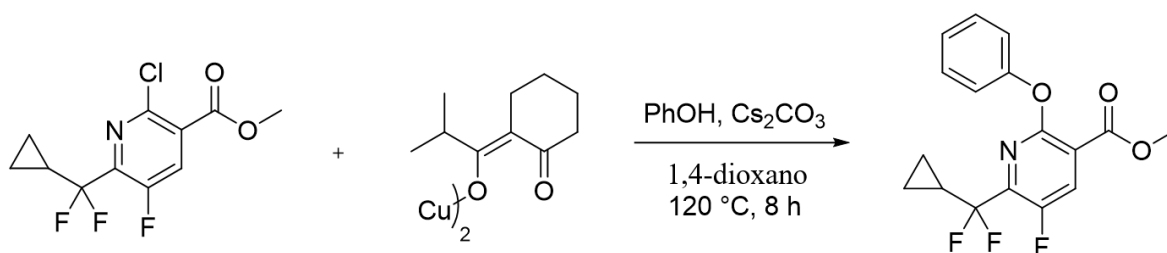
[1031] Siguiendo el procedimiento A de la etapa 5 y usando 2-cloro-6-(1,1-difluoroetil)-5-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo en la etapa 5 y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la etapa 7, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 455,2 [M+1].

Ejemplo 236

[1032] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-6-(ciclopropildifluorometil)-5-fluoro-2-fenoxinicotinamida



[1033] Se preparó 2-cloro-6-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo siguiendo el procedimiento de la etapa 1 a la etapa 5 para el compuesto del ejemplo 235 y usando N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida en lugar de DMA en la etapa 1.

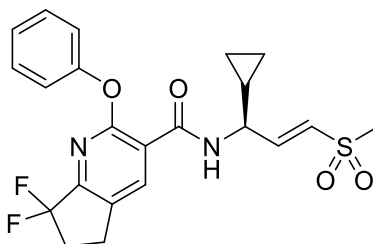
[1034] Etapa 1

[1035] A la mezcla de 2-cloro-6-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,358 mmol) y fenol (33,7 mg, 0,358 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml, 0,179 M) se añadió bis[(1Z)-2-metil-1-(2-oxociclohexiliden)propoxi]cobre (14,23 mg, 0,0358 mmol) y carbonato de cesio (233 mg, 0,715 mmol). Se agitó la mezcla a 120 °C durante 8 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (5 ml) y se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 6-[ciclopropil(difluoro)metil]-5-fluoro-2-fenoxi-piridina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (80 mg, 66 % de rendimiento).

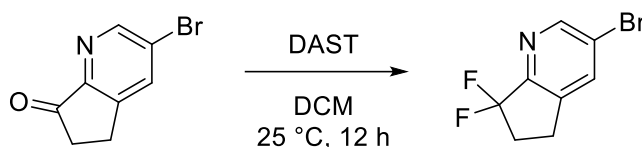
[1036] Siguiendo el procedimiento A de la etapa 6 y usando ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la etapa 7, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 481,2 [M+1].

Ejemplo 237

[1037] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-7,7-difluoro-2-fenoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida

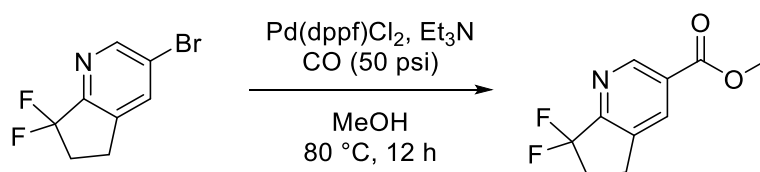


[1038] Etapa 1



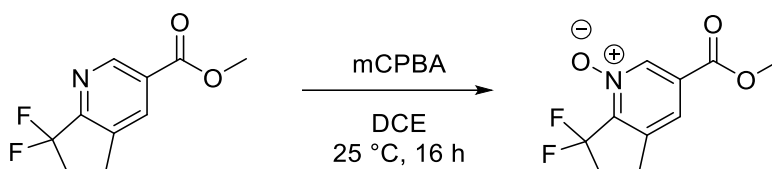
[1039] La mezcla de 3-bromo-5,6-dihidrociclopenta[b]piridin-7-ona (900 mg, 4,24 mmol) en DAST (6 ml) y DCM (3 ml) se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua (3 ml) gota a gota a 0 °C, y a continuación se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con DCM (4 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 3:1) para dar 3-bromo-5,6-dihidrociclopenta[b]piridin-7-ona como un sólido marrón (900 mg, 61 % de rendimiento).

[1040] Etapa 2



[1041] A una mezcla de 3-bromo-7,7-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[b]piridina (600 mg, 2,56 mmol) en metanol (15 ml, 0,171 M) se añadió Pd(dppf)Cl_2 (186 mg, 0,26 mmol) y TEA (778 mg) a $20\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se purgó CO y se agitó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ bajo CO (50 psi) durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice ($\text{PE:EtOAc}=3:1$, $R_f = 0,3$) para dar 7,7-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[b]piridina-3-carboxilato de metilo como un sólido gris (460 mg, 84 % de rendimiento).

[1042] Etapa 3

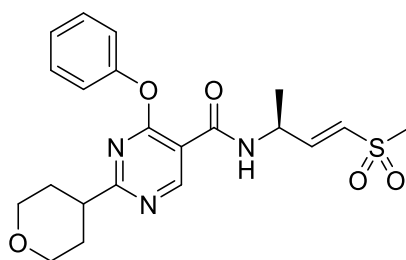
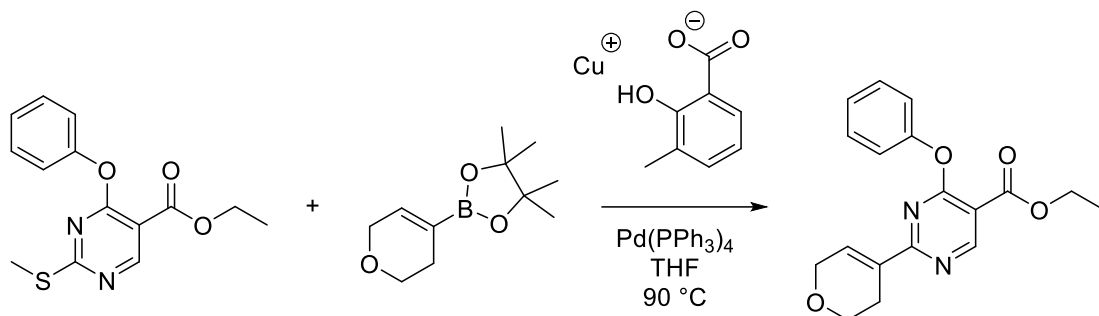


[1043] A una solución de 7,7-difluoro-5,6-dihidrociclopenta[b]piridina-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,41 mmol) en DCE (6 ml, 0,235 M) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (1,2 g, 7,04 mmol). Se agitó la mezcla a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 3:1, $R_f = 0,3$) para dar 7,7-difluoro-1-óxido-5,6-dihidrociclopenta[b]piridin-1-io-3-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (130 mg, 40 % de rendimiento).

[1044] Usando 7,7-difluoro-1-óxido-5,6-dihidrociclopenta[b]piridin-1-io-3-carboxilato de metilo para seguir la etapa 4 en el procedimiento A y siguiendo las etapas subsiguientes mientras se usa ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 449,2 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 238

[1045] (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirimidina-5-carboxamida

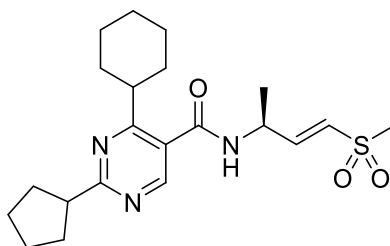
**[1046] Etapa 1**

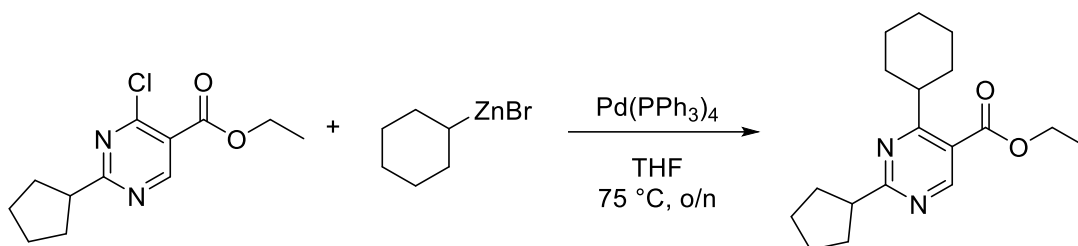
[1047] A una solución de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (362 mg, 1,72 mmol), 2-metilsulfanil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (500 mg, 1,72 mmol) y 2-hidroxi-3-metil-benzoato cuproso (555 mg, 2,58 mmol) en THF (4 ml, 0,431 M) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (199 mg). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 4 g, que se eluye con 0 % a 15 % de acetato de etilo en éter de petróleo para dar 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (130 mg, 23 % de rendimiento).

[1048] Siguiendo la etapa 2 (hidrogenación) del procedimiento para el compuesto del ejemplo 199, a continuación la etapa 6 y 7 en el procedimiento A usando [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-allyl]amino 4-metilbencenosulfónico ácido, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 432,2 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 239

[1049] (S,E)-4-ciclohexil-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida

**[1050] Etapa 1**

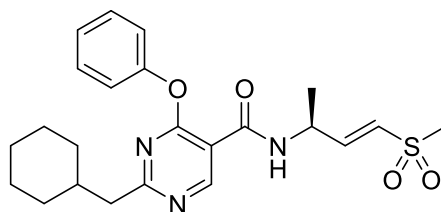


[1051] A una solución de 4-cloro-2-ciclopentil-pirimidina-5-carboxilato de etilo (50 mg, 0,196 mmol) en THF (2 ml, 0,098 M) se añadió tetraquis(trifenilfosfina) (11 mg) y bromuro de ciclohexilzinc (0,47 ml, 0,236 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con EtOAc y se concentró en presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de fase normal usando Biotage Isolera (0-100 % de EtOAc/hexanos) para dar 4-ciclohexil-2-ciclopentil-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un aceite incoloro (56 mg, 94 % de rendimiento).

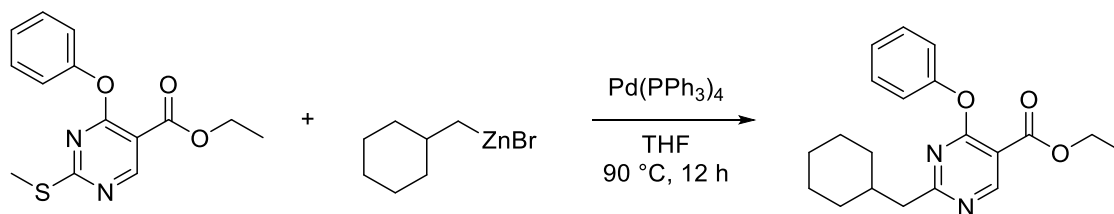
[1052] Siguiendo la etapa 6 con 4-ciclohexil-2-ciclopentil-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 406,2 [M+1].

Ejemplo 240

[1053] (S,E)-2-(ciclohexilmetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[1054] Etapa 1



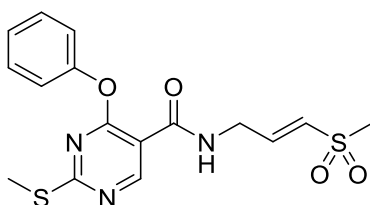
[1055] A una solución de 2-metilsulfanil-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,03 mmol) en THF (10 ml, 0,103 M) se añadió Pd(PPh₃)₄ (240 mg) y bromuro de ciclohexilmetilzinc (2,26 g, 9,30 mmol) (2,5 M, 13,4 ml) bajo N₂. Se agitó la mezcla a 90 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El

residuo se purificó por columna ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 5:1) para dar 2-(ciclohexilmetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (210 mg, 60 % de rendimiento).

[1056] Siguiendo la etapa 6 con 2-(ciclohexilmetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 444,2 [M+1].

Ejemplo 241

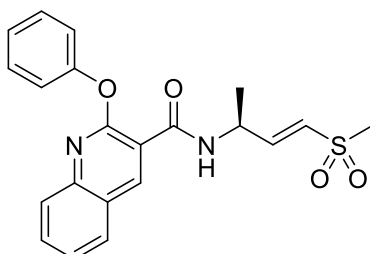
[1057] (E)-N-(3-(metilsulfonil)alil)-2-(metiltio)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[1058] Siguiendo la etapa 6 y 7 en el procedimiento A y usando 2-metilsulfanil-4-fenoxipirimidina-5-carboxilato de etilo, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 380,1 [M+1].

Ejemplo 242

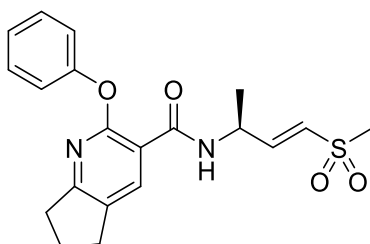
[1059] (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxiquinolina-3-carboxamida



[1060] Siguiendo la etapa 5 con 2-cloroquinolina-3-carboxilato de metilo, la etapa 6 y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 397,0 [M+1].

Ejemplo 243

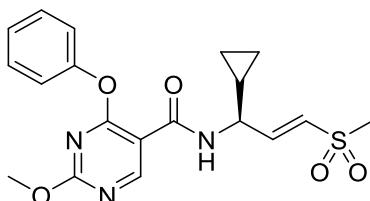
[1061] (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida



[1062] Siguiendo la etapa 5 con 2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxilato de metilo, la etapa 6 y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 387,0 [M+1].

Ejemplo 244

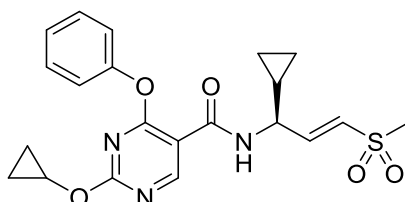
[1063] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-metoxi-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



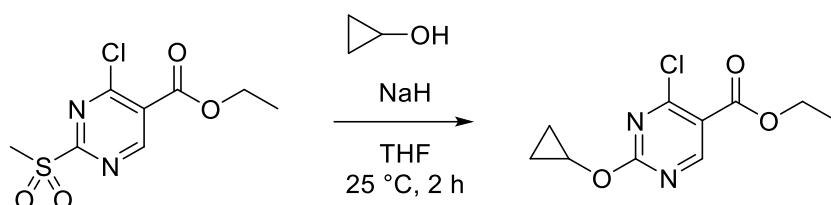
[1064] Siguiendo la etapa 5 con 4-cloro-2-metoxi-pirimidina-5-carboxilato de etilo, la etapa 6 y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 404,1 [M+1].

Ejemplo 245

[1065] (S,E)-2-ciclopropoxi-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[1066] Etapa 1



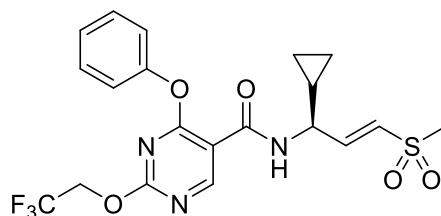
[1067] A una solución de ciclopropanol (109,7 mg, 1,89 mmol) en THF (18 ml, 0,073 M) se añadió hidruro de sodio (75,6 mg, 1,89 mmol, 60 %) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 30 minutos. A continuación se añadió 4-cloro-2-metilsulfonil-pirimidina-5-carboxilato de etilo (500 mg, 1,89 mmol) en THF (8 ml, 0,073 M) a la mezcla. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se

filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 40 g, que se eluye con 0 % a 7 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-cloro-2-(ciclopropoxi)pirimidina-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco (80 mg, 17 % de rendimiento).

[1068] Siguiendo la etapa 5 con 4-cloro-2-(ciclopropoxi)pirimidina-5-carboxilato de etilo, la etapa 6 y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 430,1 [M+1].

Ejemplo 246

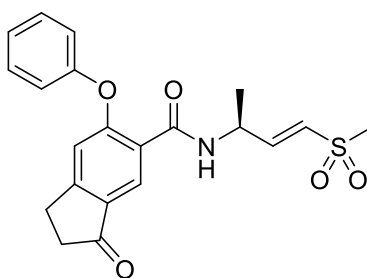
[1069] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina-5-carboxamida



[1070] Usando 2,2,2-trifluoroetanol en la etapa 1 para seguir el procedimiento para el compuesto del ejemplo 245, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 472,1 [M+1].

Ejemplo 247

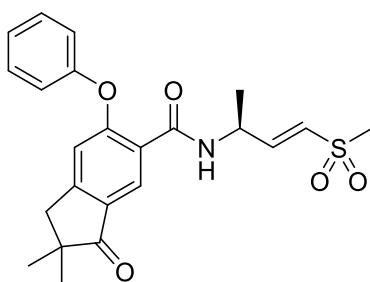
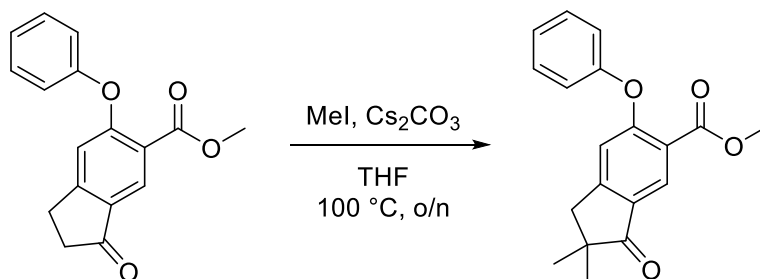
[1071] (S,E)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-yl)-3-oxo-6-fenoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxamida



[1072] Siguiendo la etapa 5 con 6-fluoro-3-oxo-indano-5-carboxilato de metilo, la etapa 6 y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 400,0 [M+1].

Ejemplo 248

[1073] (S,E)-2,2-dimetil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-yl)-3-oxo-6-fenoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboxamida

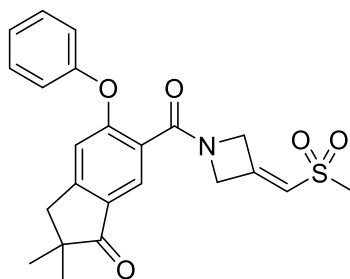
**[1074]** Etapa 1

[1075] Una mezcla de yodometano (1,1 g, 7,86 mmol), 3-oxo-6-fenoxi-indano-5-carboxilato de metilo (222 mg, 0,79 mmol) y carbonato de cesio (1,2 g, 3,53 mmol) en THF (3 ml) se calentó en un vial sellado a 100 °C durante 60 horas. La mezcla se diluyó con NH_4Cl saturado acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Biotage, SiO_2 , EtOAc/heptanos = 0-100 %) para dar 2,2-dimetil-3-oxo-6-fenoxi-indano-5-carboxilato de metilo (72 mg, 30 % de rendimiento).

[1076] Siguiendo la etapa 6 con 2,2-dimetil-3-oxo-6-fenoxi-indano-5-carboxilato de metilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 428,0 [M+1].

Ejemplo 249

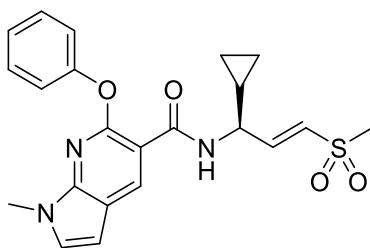
[1077] 2,2-dimetil-6-(3-((metilsulfonyl)metilen)azetidina-1-carbonil)-5-fenoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



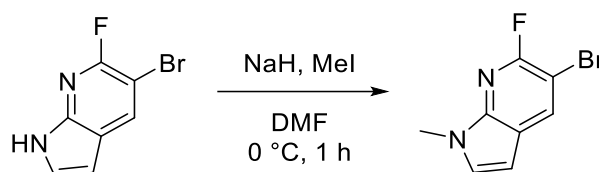
[1078] Siguiendo la etapa 6 con 2,2-dimetil-3-oxo-6-fenoxi-indano-5-carboxilato de metilo y la etapa 7 con ácido 3-(metilsulfonylmetilen)azetidina 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 426,0 [M+1].

Ejemplo 250

[1079] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-1-metil-6-fenoxi-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxamida

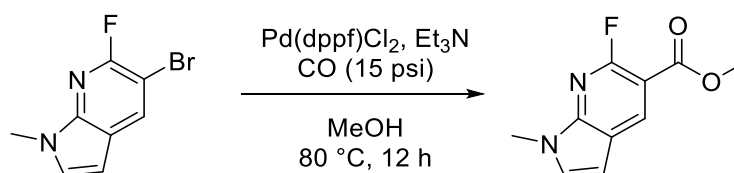


[1080] Etapa 1



[1081] A una solución de 5-bromo-6-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg, 2,33 mmol) en DMF (3 ml, 0,775 M) se añadió hidruro de sodio (112 mg, 2,79 mmol, 60 %) bajo N₂. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió yodometano (363 mg, 2,56 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La reacción se desactivó con agua helada (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida para dar 5-bromo-6-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridina cruda (400 mg).

[1082] Etapa 2

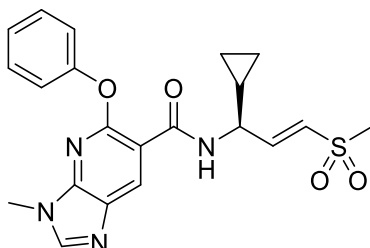


[1083] A una solución de 5-bromo-6-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridina (200 mg, 0,87 mmol) en metanol (7,5 ml, 0,116 M) se añadieron Pd(dppf)Cl₂ (63 mg, 0,087 mmol) y trietilamina (0,37 ml, 2,62 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C bajo CO (15 psi) durante 12 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por columna de gel de sílice (100-200 mesh, PE/EA = 10/1) para dar 6-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco (90 mg).

[1084] Usando 6-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo en la etapa 5 en el procedimiento A y después de la etapa 6 y 7 con ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 426,1 [M+1].

Ejemplo 251

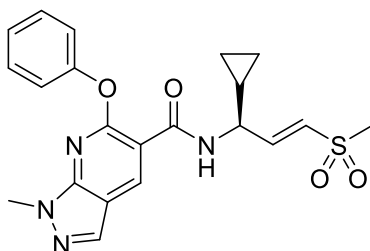
[1085] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-3-metil-5-fenoxi-3H-imidazo[4,5-b]piridina-6-carboxamida



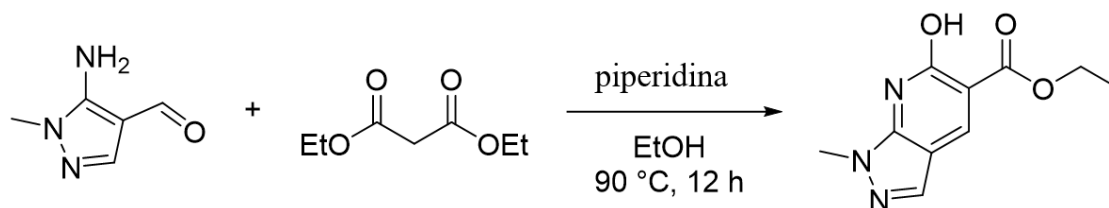
[1086] Usando 6-bromo-5-cloro-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina para seguir el procedimiento para el compuesto del ejemplo 250 de la etapa 2, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 401,2 [M+1].

Ejemplo 252

[1087] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-1-metil-6-fenoxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxamida



[1088] Etapa 1



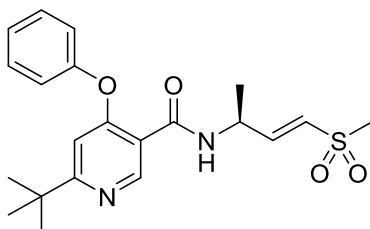
[1089] A una solución de 5-amino-1-metil-pirazol-4-carbaldehído (5 g, 39,96 mmol) en etanol (50 ml, 0,799 M), se añadió malonato de dietilo (12,8 g, 79,92 mmol) y piperidina (6,8 g, 79,92 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 40 g, que se eluye con 0 % a 35 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 1-metil-6-oxo-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco (1,0 g, 11 % de rendimiento).

[1090] Usando 1-metil-6-oxo-7H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carboxilato de etilo en la etapa 4 en el procedimiento A y después de la etapa 5, 6 y 7 mientras se usa ácido [(E,1S)-1-

ciclopropil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 427,2 [M+1].

Ejemplo 253

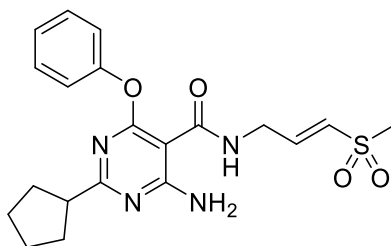
[1091] (S,E)-6-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida



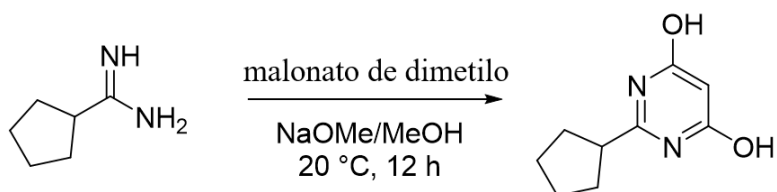
[1092] Siguiendo la etapa 5 con 6-terc-butil-4-cloro-piridina-3-carboxilato de etilo, la etapa 6 a continuación la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 403,2 [M+1].

Ejemplo 255

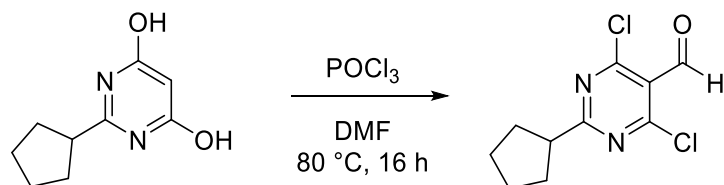
[1093] (S,E)-4-amino-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-6-fenoxipirimidina-5-carboxamida



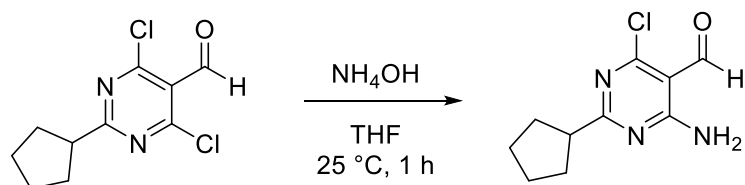
[1094] Etapa 1



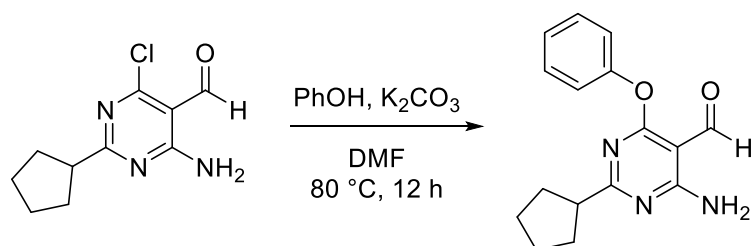
[1095] A la mezcla de ciclopentanocarboxamida (5 g, 44,58 mmol) en metanol (60 ml, 0,743 M) se añadió una solución de NaOMe (5 M, 26,67 ml) en MeOH (20 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos, a continuación se añadió malonato de dimetilo (5,9 g, 44,58 mmol) en MeOH (10 ml) a la mezcla. La mezcla se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. Al residuo se añadió agua (15 ml) y se ajustó a pH 3-4 con HCl 2 N. El sólido se recogió por filtración, se enjuagó con agua (3 x 5 ml) y se secó bajo presión reducida para dar 2-ciclopentilpirimidina-4,6-diol como un sólido blanco (4,10 g, 51 % de rendimiento).

[1096] Etapa 2

[1097] Bajo DMF enfriado con hielo (3 ml) se añadió gota a gota a POCl_3 (25 ml) y la mezcla se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Se añadió 2-ciclopentilpirimidina-4,6-diol (3,0 g, 16,65 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1) para dar 4,6-dicloro-2-ciclopentil-pirimidina-5-carbaldehído como un sólido blanco (280 mg, 6,9 % de rendimiento).

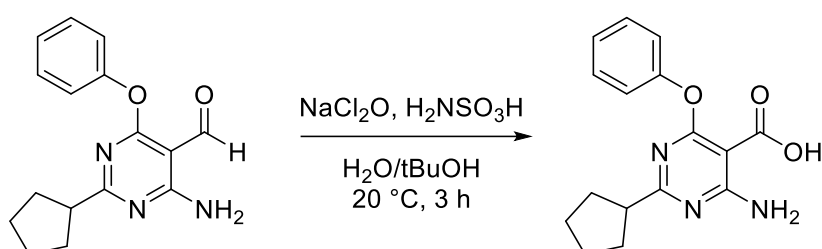
[1098] Etapa 3

[1099] A la mezcla de 4,6-dicloro-2-ciclopentil-pirimidina-5-carbaldehído (150 mg, 0,61 mmol) en THF (2 ml, 0,306 M) se añadió hidróxido de amonio (172 mg, 4,90 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se agitó la mezcla a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 0 a 5:1) para dar 4-amino-6-cloro-2-ciclopentil-pirimidina-5-carbaldehído como un sólido blanco (150 mg).

[1100] Etapa 4

[1101] A la mezcla de 4-amino-6-cloro-2-ciclopentil-pirimidina-5-carbaldehído (100 mg, 0,44 mmol) en DMF (2 ml, 0,223 M) se añadió fenol (125 mg, 1,33 mmol) y K_2CO_3 (122 mg). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1, R_f = 0,4) para dar 4-amino-2-ciclopentil-6-fenoxi-pirimidina-5-carbaldehído como un sólido blanco (30 mg, 24 % de rendimiento).

[1102] Etapa 5

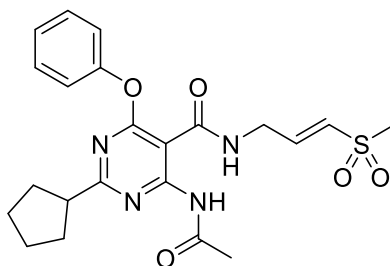


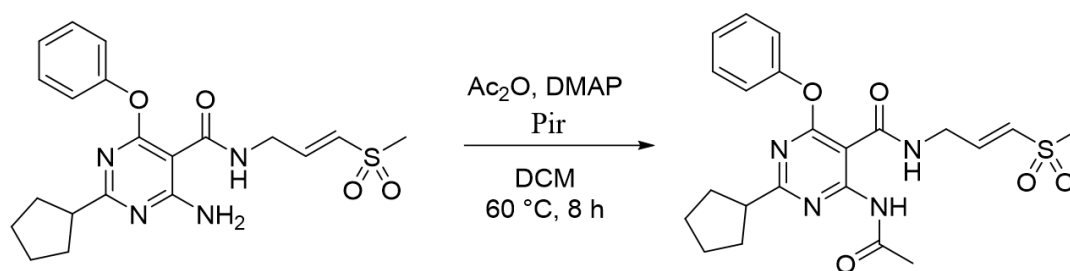
[1103] A la mezcla de 4-amino-2-ciclopentil-6-fenoxi-pirimidina-5-carbaldehído (60 mg, 0,21 mmol) en agua (1 ml, 0,071 M) y terc-butanol (2 ml, 0,071 M) se añadió ácido sulfámico (21,6 mg, 0,22 mmol). Una solución de $NaCl_2O$ (24 mg) en agua (0.2 ml) se añadió a la mezcla a 0 °C. A continuación la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (5 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el producto ácido 4-amino-2-ciclopentil-6-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico crudo como un sólido blanco (30 mg).

[1104] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 431,2 $[M+1]$.

Ejemplo 256

[1105] (S,E)-4-acetamido-2-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-6-fenoxipirimidina-5-carboxamida

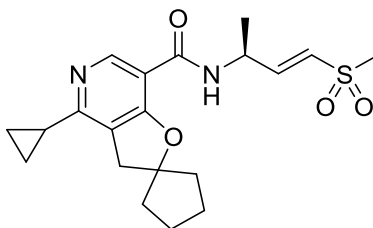




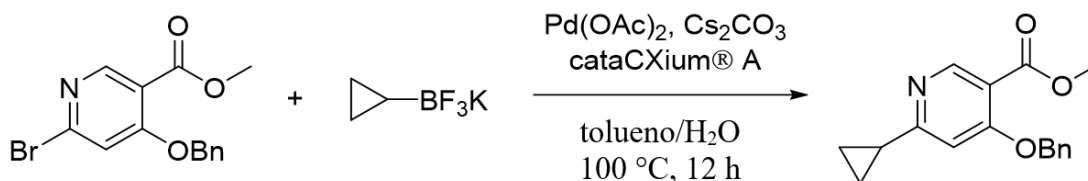
[1106] Una mezcla de 4-amino-2-ciclopentil-N-[(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]-6-fenoxi-pirimidina-5-carboxamida (5,5 mg, 0,0128 mmol), piridina (1,5 mg, 0,0192 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,16 mg, 0,001 mmol) en anhídrido acético (1 ml) y DCM (1 ml) se calentó a 60 °C durante 8 horas. La mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4 mg). LC-MS m/z: 473,2 [M+1].

Ejemplo 259

[1107] (S,E)-4'-ciclopropil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3'H-espiro[ciclopentano-1,2'-furo[3,2-c]piridina]-7'-carboxamida



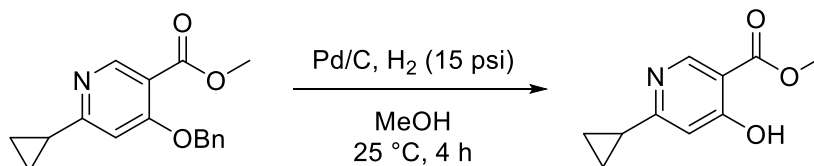
[1108] Etapa 1



[1109] Una mezcla de 4-benciloxi-6-cloro-piridina-3-carboxilato de metilo (850 mg, 3,06 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (544 mg, 3,67 mmol), bis(1-adamantil)-butilfosfano (220 mg, 0,61 mmol), carbonato de cesio (3,0 g, 9,18 mmol) y acetato de paladio(II) (69,3 mg, 0,31 mmol) en tolueno (36 ml, 0,077 M) y agua (4 ml, 0,077 M) se purgó 3 veces con N₂ y a continuación la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 20 g, que se eluye con 20 % a 25 % de acetato de etilo en

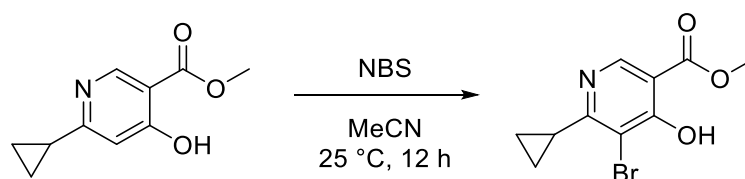
éter de petróleo) para dar 4-benciloxi-6-ciclopropil-piridina-3-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (700 mg, 81 % de rendimiento).

[1110] Etapa 2



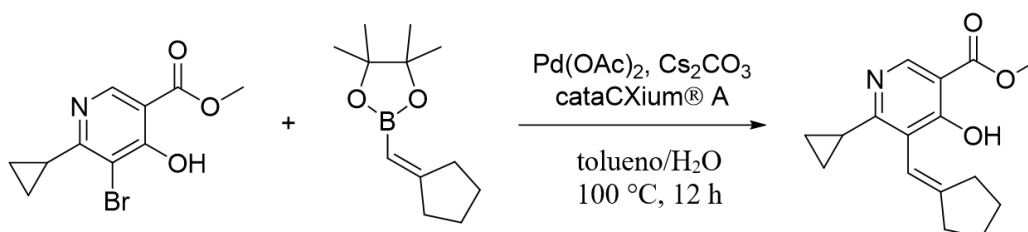
[1111] A una solución de 4-benciloxi-6-ciclopropil-piridina-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,76 mmol) en metanol (10 ml, 0,177 M) se añadió Pd/C (10 %, 100 mg) bajo N_2 . La suspensión se purgó 3 veces con H_2 . Se agitó la mezcla bajo H_2 (15 psi) a 25°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se lavó con MeOH (2 x 6 ml) y el filtrado se concentró para dar 6-ciclopropil-4-hidroxi-piridina-3-carboxilato de metilo crudo como un sólido amarillo claro (300 mg).

[1112] Etapa 3



[1113] A una solución de 6-ciclopropil-4-hidroxi-piridina-3-carboxilato de metilo (1,8 g, 9,31 mmol) en MeCN (60 ml, 0,155 M) se añadió N-bromosuccinimida (2,3 g, 13,04 mmol). Se agitó la mezcla a 25°C durante 12 horas bajo N_2 . El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 40 g, que se eluye con 15 % a 20 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 5-bromo-6-ciclopropil-4-hidroxi-piridina-3-carboxilato de metilo como un sólido blanco (2,0 g, 79 % de rendimiento).

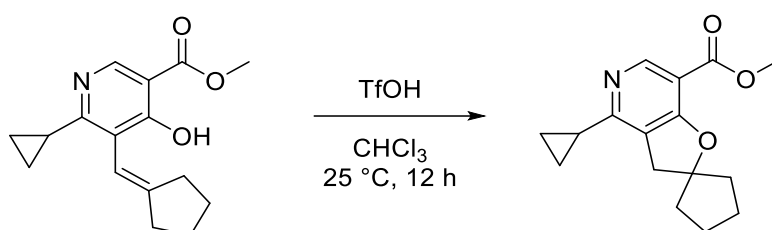
[1114] Etapa 4



[1115] Una mezcla de 5-bromo-6-ciclopropil-4-hidroxi-piridina-3-carboxilato de metilo (1 g, 3,68 mmol), 2-(ciclopentilidenmetil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,3 g, 11,03 mmol), bis(1-adamantil)-butil-fosfano (264 mg, 0,74 mmol), carbonato de cesio (3,6 g, 11,03 mmol) y acetato de paladio(II) (83,3 mg, 0,37 mmol) en tolueno (27 ml, 0,123 M) y agua (3 ml, 0,123 M) se desgasificó y se purgó 3 veces con N_2 y a continuación la mezcla de

reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo atmósfera de N₂. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar 5-(ciclopentilidenmetil)-6-ciclopropil-4-hidroxi-piridina-3-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro (250 mg, 25 % de rendimiento).

[1116] Etapa 5

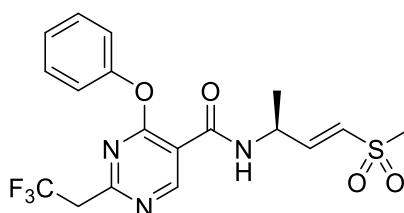


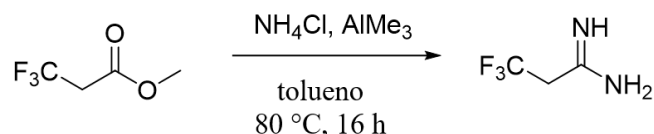
[1117] A una solución de 5-(ciclopentilidenmetil)-6-ciclopropil-4-hidroxi-piridina-3-carboxilato de metilo (150 mg, 0,55 mmol) en cloroformo (5 ml, 0,110 M) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,70 ml, 0,55 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas bajo N₂. A la mezcla de reacción se añadió NaHCO₃ saturado acuoso para ajustar el pH a ~7, a continuación se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (HCl) para dar 4-ciclopropilespiro[3H-furo[3,2-c]piridina-2,1'-ciclopentano]-7-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (80 mg, 53 % de rendimiento).

[1118] Siguiendo la etapa 6 con 4-ciclopropilespiro[3H-furo[3,2-c]piridina-2,1'-ciclopentano]-7-carboxilato de metilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 391,1 [M+1].

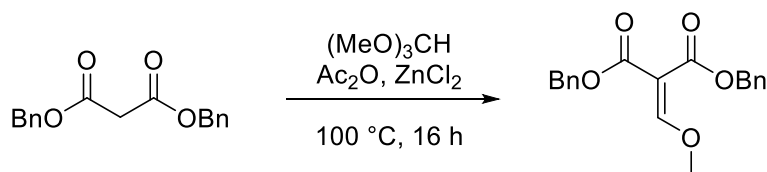
Ejemplo 260

[1119] (S,E)-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-5-carboxamida



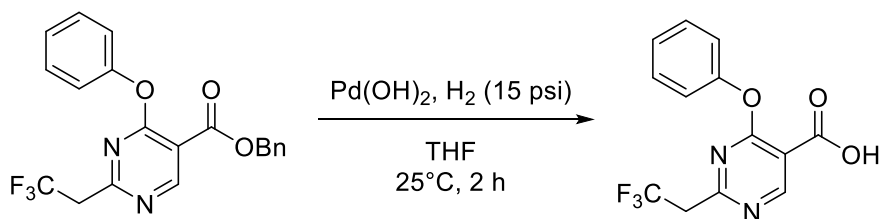
[1120] Etapa 1

[1121] A una solución de cloruro de amonio (4,7 g, 87,98 mmol) en tolueno (50 ml, 0,352 M) se añadió trimetilaluminio (44 ml, 87,98 mmol, 0,8100 g/ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C hasta que no se observó más desprendimiento de gas. A continuación se añadió gota a gota 3,3,3-trifluoropropanoato de metilo (2,5 g, 17,60 mmol) en la mezcla. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas bajo N₂. Después de enfriar la mezcla hasta 0 °C, se añadió metanol (30 ml) con agitación consiguiente durante 1 hora a 25 °C. Después de la filtración, el sólido se lavó con metanol varias veces y la solución se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para dar 3,3,3-trifluoropropanamidinacruda como un aceite amarillo (1,0 g).

[1122] Etapa 2

[1123] Una mezcla de malonato de dibencilo (25 g, 87,93 mmol), ortoformiato de trimetilo (10,3 g, 96,73 mmol), anhídrido acético (18,0 g, 175,86 mmol) y ZnCl₂ (4,40 ml, 8,79 mmol, 2 M) se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó directamente por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 220 g, eluyente de gradiente de 0~30 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 120 ml/min) para dar 2-(metoximetilen)propanodioato de dibencilo como un aceite amarillo (13,0 g, 45 % de rendimiento).

[1124] Usando 3,3,3-trifluoropropanamidina y 2-(metoximetilen)propanodioato de dibencilo como materiales de partida y después de la etapa 3,4 y 5 en el procedimiento A, se obtuvo 4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-5-carboxilato de bencilo.

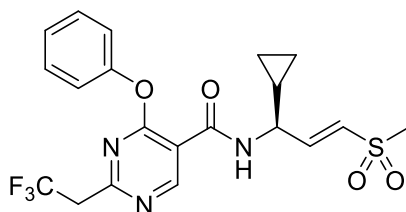
[1125] Etapa 3

[1126] Se añadió 4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-5-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,26 mmol) a la mezcla de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ seco (20 mg) en THF (4 ml, 0,0644 M). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas en H_2 (15 psi). La mezcla se filtró, se concentró bajo presión reducida y se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , EtOAc) para dar ácido 4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-5-carboxílico como un aceite amarillo (70 mg, 91 % de rendimiento).

[1127] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A con ácido 4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-5-carboxílico y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 430,1 [M+1].

Ejemplo 261

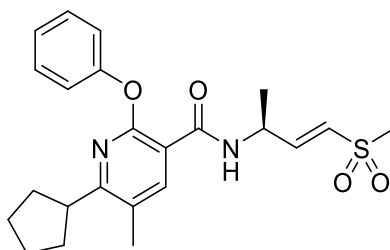
[1128] (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonyl)alil)-4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-5-carboxamida



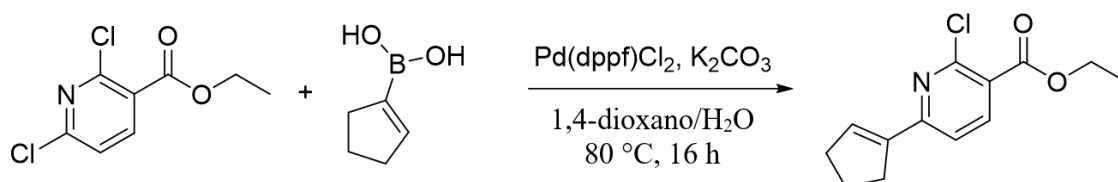
[1129] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A con ácido 4-fenoxi-2-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidina-5-carboxílico y ácido [(E,1S)-1-ciclopropil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 456,1 [M+1].

Ejemplo 262

[1130] (S,E)-6-ciclopentil-5-metil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida



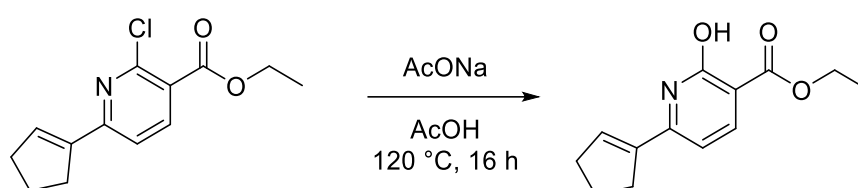
[1131] Etapa 1



[1132] Se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,29 g, 4,54 mmol) a la mezcla de 2,6-dicloropiridina-3-carboxilato de etilo (10 g, 45,44 mmol), ácido ciclopenten-1-ilborónico (4,069 g, 36,36 mmol) y K_2CO_3 (12,543 g, 90,89 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml, 0,379 M) y agua (20 ml,

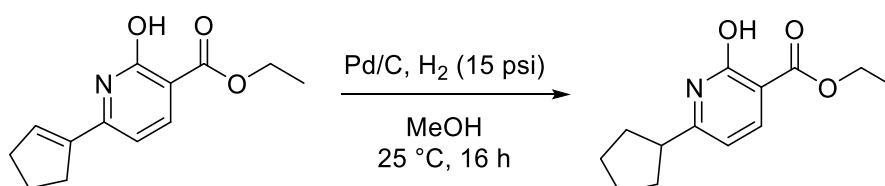
0,379 M). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 80 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de 0~3 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar 2-cloro-6-(ciclopenten-1-il)piridina-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (7,7 g, 67 % de rendimiento).

[1133] Etapa 2



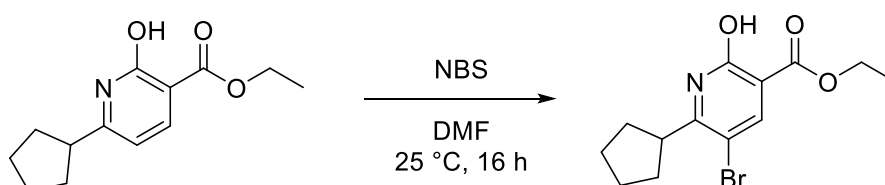
[1134] Se añadió AcONa (3,0 g, 36,71 mmol) a 2-cloro-6-(ciclopenten-1-il)piridina-3-carboxilato de etilo (7,7 g, 30,59 mmol) en ácido acético (18 ml, 1,700 M). Se agitó la mezcla a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 80 g, eluyente de gradiente de 0~35 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar 6-(ciclopenten-1-il)-2-hidroxi-piridina-3-carboxilatode etilo como un aceite amarillo (5,0 g, 70 % de rendimiento).

[1135] Etapa 3



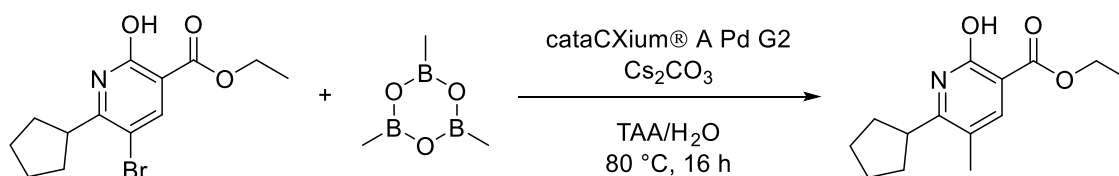
[1136] Se añadió 6-(ciclopenten-1-il)-2-hidroxi-piridina-3-carboxilato de etilo (5 g, 21,44 mmol) a Pd/C (2,5 g) en metanol (100 ml, 0,214 M). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en H₂ (15 psi). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 6-ciclopentil-2-hidroxi-piridina-3-carboxilato de etilo crudo como un sólido amarillo (5,0 g).

[1137] Etapa 4



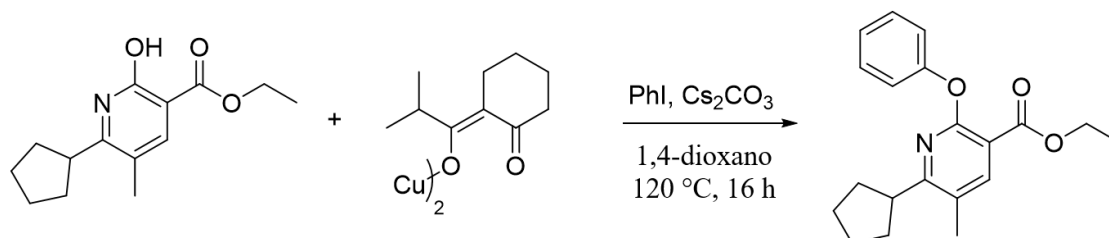
[1138] Se añadió N-bromosuccinimida (1,9 g, 10,63 mmol) a 6-ciclopentil-2-hidroxi-piridina-3-carboxilato de etilo (2,5 g, 10,63 mmol) en DMF (50 ml, 0,213 M). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 70 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de 0~30 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar 5-bromo-6-ciclopentil-2-hidroxi-piridina-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo (1,8 g, 54 % de rendimiento)

[1139] Etapa 5



[1140] Se añadió CataCXium® A Pd G2 (128 mg, 0,19 mmol) a la mezcla de 5-bromo-6-ciclopentil-2-hidroxi-piridina-3-carboxilato de etilo (600 mg, 1,91 mmol), trimetilboroxina (623 mg, 2,48 mmol) y Cs₂CO₃ (1,25 g, 3,82 mmol) en alcohol t-amílico (12 ml) y agua (3 ml, 0,637 M). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de 0~25 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) para dar 6-ciclopentil-2-hidroxi-5-metil-piridina-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (80 mg, 17 % de rendimiento).

[1141] Etapa 6



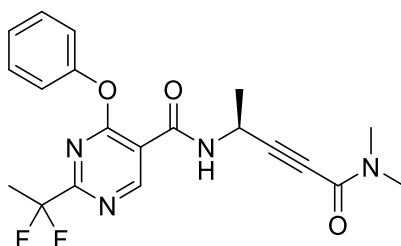
[1142] Se añadió bis[(1Z)-2-metil-1-(2-oxociclohexiliden)propoxi]cobre (22,4 mg, 0,056 mmol) a la mezcla de 6-ciclopentil-2-hidroxi-5-metil-piridina-3-carboxilato de etilo (140 mg, 0,56 mmol), yodobenceno (137 mg, 0,67 mmol) y Cs₂CO₃ (366 mg, 1,12 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml, 0,562 M). La mezcla se calentó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; SepaFlash® columna ultrarrápida de sílice de 4 g, eluyente de gradiente de 0~5 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 100 ml/min) seguido de HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 μm ; fase móvil: agua(NH_4HCO_3)-MeCN; B %: 60 %-90 %, 8 min) para dar 6-ciclopentil-5-metil-2-fenoxi-piridina-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (20 mg, 11 % de rendimiento).

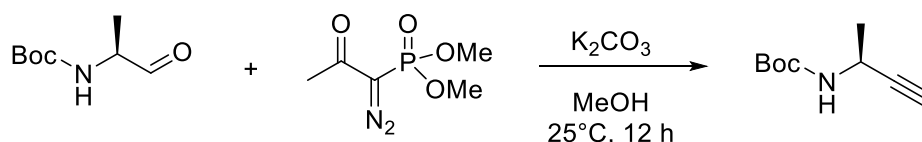
[1143] Siguiendo la etapa 6 con 6-ciclopentil-5-metil-2-fenoxi-piridina-3-carboxilato de etilo y la etapa 7 con ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 429,2 [M+1].

Ejemplo 263

[1144] (S)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(5-(dimetilamino)-5-oxopent-3-in-2-il)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

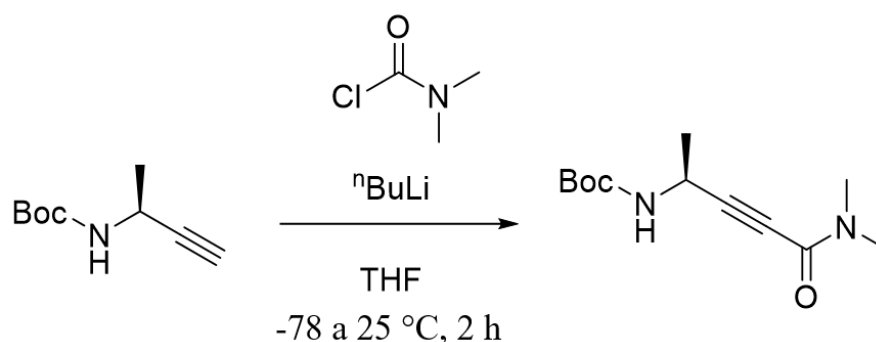


[1145] Etapa 1



[1146] A una solución de Boc-L-alanina aldehído (2,3 g, 13,23 mmol) en metanol (25 ml, 0,531 M) se añadió carbonato de potasio (5,5 g, 39,836 mmol) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (2,8 g, 14,61 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de 0~5 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 40 ml/min) para dar N-[(1S)-1-metilprop-2-inil]carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (1,0 g, 45 % de rendimiento).

[1147] Etapa 2

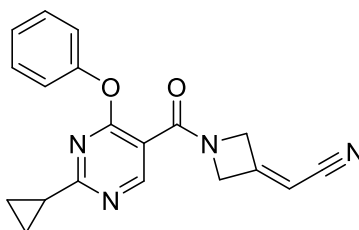


[1148] A una mezcla de N-[(1S)-1-metilprop-2-inil]carbamato de terc-butilo (0,5 g, 2,95 mmol) en THF (10 ml, 0,296 M) a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió gota a gota solución de n-butil litio (1,54 ml, 3,84 mmol, 2,5 M). La mezcla resultante se agita durante 1 hora a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ antes de añadir cloruro de dimetilcarbamilo (0,35 ml, 3,84 mmol, 1,168 g/ml) a $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Se agitó la mezcla bajo N_2 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. A continuación la mezcla se agitó bajo N_2 a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada acuosa fría de NH_4Cl (10 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , PE:EA=20:1) para dar N-[(1S)-4-(dimetilamino)-1-metil-4-oxo-but-2-inil]carbamato de terc-butilo como un aceite amarillo (0,35 g, 30 % de rendimiento).

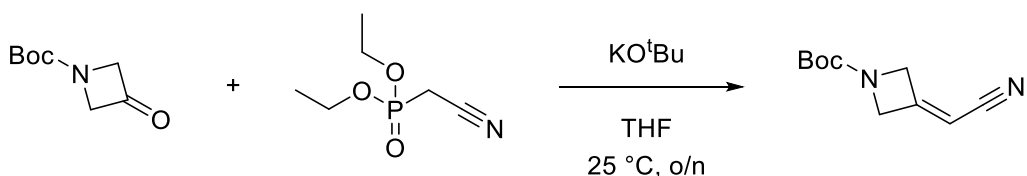
[1149] Se usó PTSA/N-[(1S)-4-(dimetilamino)-1-metil-4-oxo-but-2-inil]carbamato de terc-butilo para obtener ácido (4S)-4-amino-N,N-dimetil-pent-2-inamida 4-metilbencenosulfónico. Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A con ácido 2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico y ácido (4S)-4-amino-N,N-dimetil-pent-2-inamida 4-metilbencenosulfónico, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 403,2 [M+1].

Ejemplo 264

[1150] 2-(1-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)azetidín-3-iliden)acetonitrilo

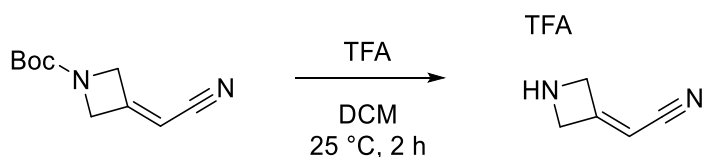


[1151] Etapa 1



[1152] Se añadió terc-butoxido de potasio (5,14 ml, 5,14 mmol) a una mezcla de cianometilfosfonato de dietilo (911 mg, 5,14 mmol) en THF (20 ml, 0,234 M) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se volvió a enfriar hasta 0 °C. A la mezcla se añadió gota a gota 3-oxoazetidina-1-carboxilato de t-butilo (800 mg, 4,67 mmol) en THF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de 0~5 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 45 ml/min) para dar 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (350 mg, 39 % de rendimiento).

[1153] Etapa 2

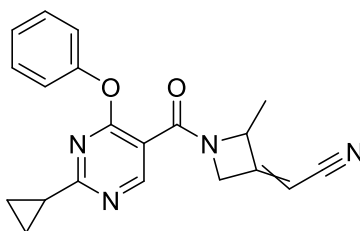


[1154] A una solución de 3-(cianometilen)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,515 mmol) en DCM (1 ml, 0,412 M) se añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml, 0,412 M). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida hasta sequedad para dar sal de TFA de 2-(azetidin-3-iliden)acetonitrilo crudo (48 mg).

[1155] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A y usando ácido 2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxílico y sal de TFA de 2-(azetidin-3-iliden)acetonitrilo, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 333,0 [M+1].

Ejemplo 265

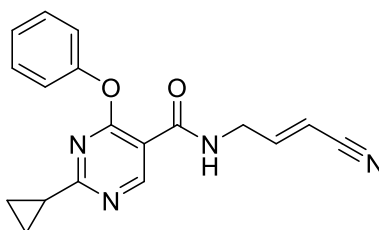
[1156] 2-(1-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)-2-metilazetidin-3-iliden)acetonitrilo



[1157] Usando 2-metil-3-oxo-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo en la etapa 1 y siguiendo el procedimiento para el compuesto del ejemplo 264, se obtuvo el compuesto del título como una mezcla de isómeros de olefina racémicos (E/Z = indeterminada). LC-MS m/z: 347,2 [M+1].

Ejemplo 266

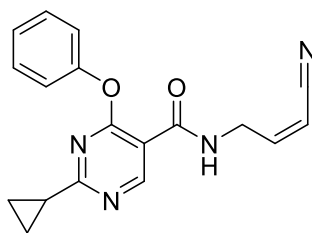
[1158] (E)-N-(3-cianoalil)-2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[1159] Usando N-Boc-2-aminoacetaldehído/ K_2CO_3 en la etapa 1 y siguiendo el procedimiento para el compuesto del ejemplo 264, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 321,0 [M+1].

Ejemplo 267

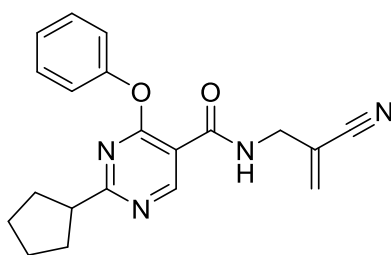
[1160] (Z)-N-(3-cianoalil)-2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



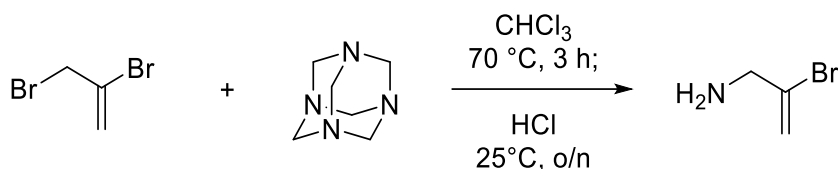
[1161] Siguiendo el procedimiento para el compuesto del ejemplo 266 y usando el isómero de olefina minoritario (3,5: 1) N-[(Z)-3-cianoalil]carbamato de terc-butilo después de la primera etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 321,0 [M+1].

Ejemplo 268

[1162] N-(2-cianoalil)-2-ciclopentil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

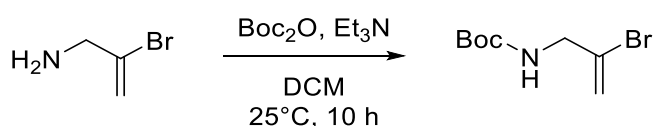


[1163] Etapa 1



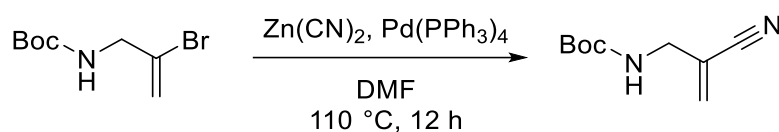
[1164] A una solución de hexameten tetramina (21 g, 180,12 mmol) en cloroformo (210 ml, 0,858 M) en un matraz de dos bocas bajo 70 °C se añadió gota a gota 2,3-dibromopropeno (36 g, 180,12 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70° C durante 3 horas y se dejó reposar durante la noche a 25 °C. A continuación, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y la sal se recogió por filtración para dar el sólido crudo (~50 g). El sólido se disolvió en una solución caliente preparada con agua (60 ml), etanol (300 ml) y HCl concentrado (72 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar a 25 °C durante la noche y el sólido blanco se eliminó por filtración. Cuando la mezcla de reacción se concentró hasta 30 ml, el sólido se volvió a eliminar por filtración, a continuación el líquido madre se concentró y se secó para dar la sal de clorhidrato de 2-bromoprop-2-en-1-amina cruda como un sólido blanco (30 g).

[1165] Etapa 2



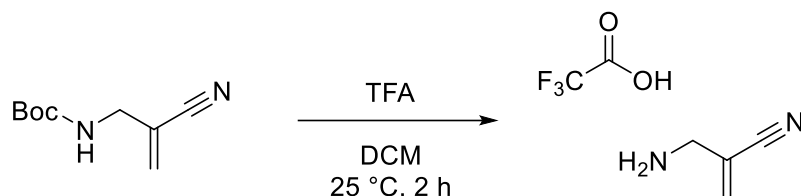
[1166] A una solución de sal de clorhidrato de 2-bromoprop-2-en-1-amina (30 g, 173,96 mmol) en DCM (300 ml, 0,580 M) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (45,6 g, 208,76 mmol) y trietilamina (35,2 g, 347,93 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 10 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó en Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (PE:EtOAc = 5:1) para dar N-(2-bromoalil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (33 g, 80 % de rendimiento).

[1167] Etapa 3



[1168] A una solución de N-(2-bromoalil)carbamato de terc-butilo (33 g, 139,77 mmol) en DMF (350 ml, 0,399 M) se añadió cianuro de zinc (24,6 g, 209,65 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) (8,08 g, 6,99 mmol) bajo N_2 . Se agitó la mezcla a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas. La mezcla de reacción se desactivó con agua (1 L) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 L) y se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 5/1) para dar N-(2-cianoalil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (29 g).

[1169] Etapa 4

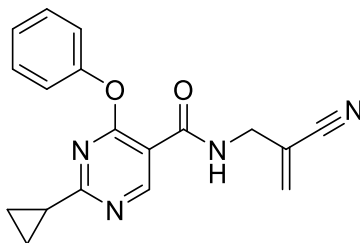


[1170] A una solución de N-(2-cianoalil)carbamato de terc-butilo (2,0 g, 10,98 mmol) se añadió TFA (7 ml) en DCM (21 ml, 0,523 M). Se agitó la mezcla a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar ácido 2-(aminometil)prop-2-enonitrilo;2,2,2-trifluoroacético crudo como un aceite amarillo (2,5 g).

[1171] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A con ácido 2-ciclopentil-4-fenoxipirimidina-5-carboxílico y ácido 2-(aminometil)prop-2-enonitrilo;2,2,2-trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 349,2 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 269

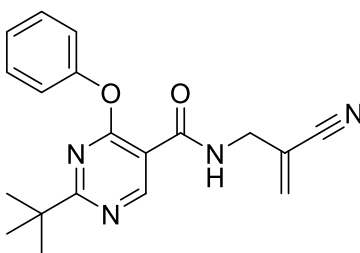
[1172] N-(2-cianoalil)-2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[1173] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A con ácido 2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxílico y ácido 2-(aminometil)prop-2-enonitrilo;2,2,2-trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z : 321,0 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 270

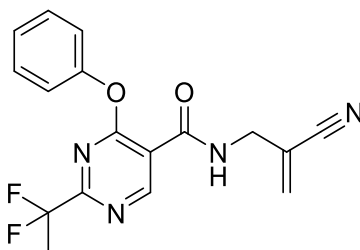
[1174] 2-(terc-butil)-N-(2-cianoalil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[1175] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A con ácido 2-terc-butil-4-fenoxipirimidina-5-carboxílico y ácido 2-(aminometil)prop-2-enonitrilo; 2,2,2-trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 337,2 [M+1].

Ejemplo 271

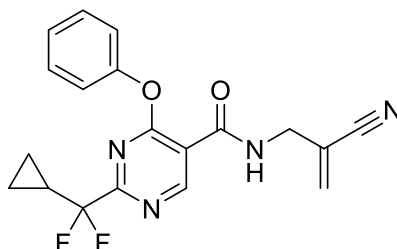
[1176] N-(2-cianoalil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[1177] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A con ácido 2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxílico y ácido 2-(aminometil)prop-2-enonitrilo; 2,2,2-trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 345,0 [M+1].

Ejemplo 272

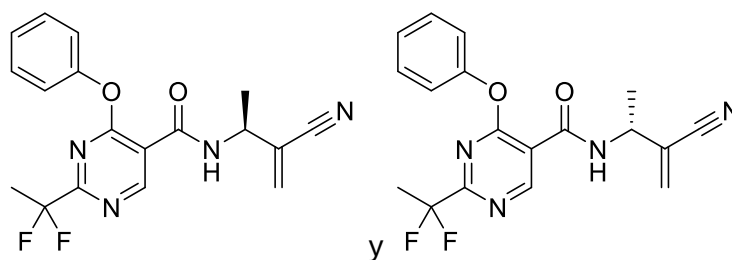
[1178] N-(2-cianoalil)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



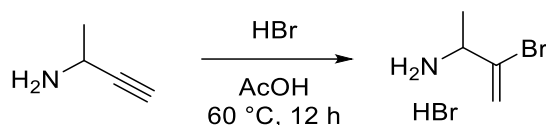
[1179] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A con ácido 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-fenoxipirimidina-5-carboxílico y ácido 2-(aminometil)prop-2-enonitrilo 2,2,2-trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 371,0 [M+1].

Ejemplos 273 y 274

[1180] (S)-N-(3-cianobut-3-en-2-il)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida/(R)-N-(3-cianobut-3-en-2-il)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



[1181] Etapa 1

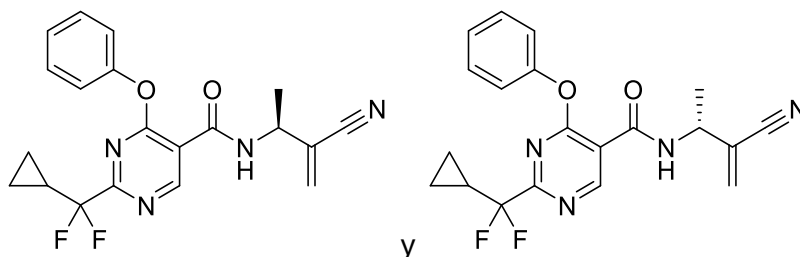


[1182] Se añadió but-3-in-2-ilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 2,95 mmol) en HBr/AcOH (5 ml, 1 M) a 25 °C. La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 12 horas bajo N₂. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar sal de HBr de 3-bromobut-3-en-2-amina cruda como un aceite marrón (440 mg).

[1183] Usando sal de HBr de 3-bromobut-3-en-2-amina en la etapa 2 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 268 y siguiendo las etapas subsiguientes mientras se usa ácido 2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico en la última etapa, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por SFC quiral (columna: (S,S)-WHELK-O1) para dar para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 359,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 359,2 [M+1]). La estereoquímica absoluta de los compuestos del título no se estableció.

Ejemplos 275 y 276

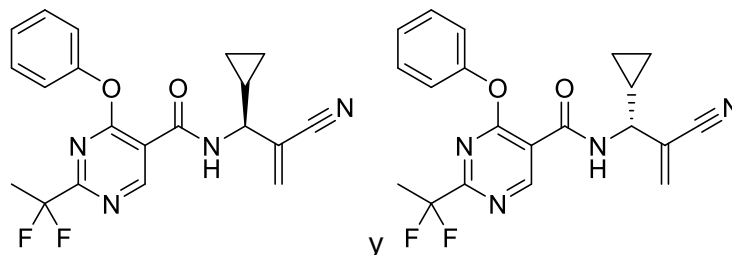
[1184] (S)-N-(3-cianobut-3-en-2-il)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida/(R)-N-(3-cianobut-3-en-2-il)-2-(ciclopropildifluorometil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida



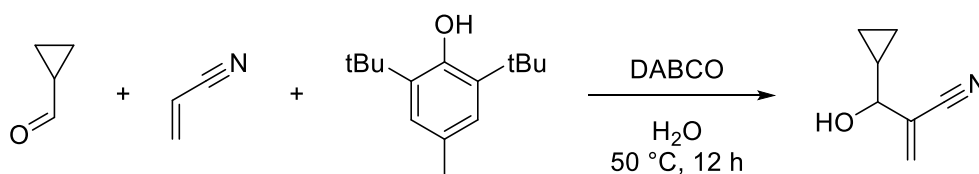
[1185] Siguiendo el procedimiento para los compuestos del ejemplo 273/274 mientras se usa ácido 2-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico en la última etapa, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por SFC quiral (columna: (S,S)-WHELK-O1) para dar para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 385,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 385,2 [M+1]). La estereoquímica absoluta de los compuestos del título no se estableció.

Ejemplos 278 y 279

[1186] (S)-N-(2-ciano-1-ciclopropilalil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida/(R)-N-(2-ciano-1-ciclopropilalil)-2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

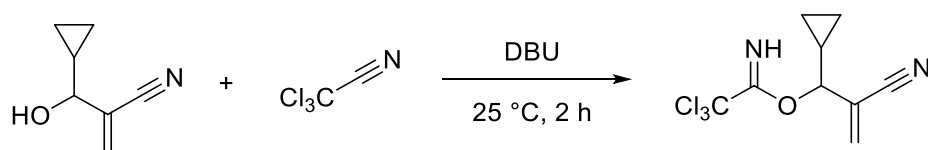


[1187] Etapa 1



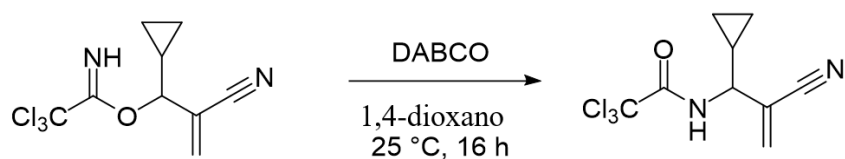
[1188] A una solución de ciclopropanocarboxaldehído (9,3 g, 132 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (7,4 g, 66 mmol) y 2,6-diterc-butil-4-metil-fenol (72,7 mg, 0,33 mmol) en agua (1,45 ml, 89,98 M) se añadió acrilonitrilo (8,4 g, 158 mmol). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó tres veces con HCl ac. (5 %, 200 ml), una vez con agua (50 ml), una vez con NaHCO₃ acuoso (10 %, 2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-[ciclopropil(hidroxi)metil]prop-2-enonitrilo crudo como un aceite amarillo claro (16 g).

[1189] Etapa 2



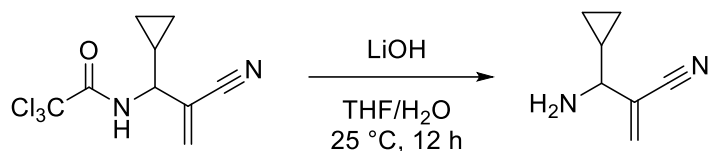
[1190] Se añadió 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,89 ml, 25,99 mmol) a una mezcla de 2-[ciclopropil(hidroxi)metil]prop-2-enonitrilo (16 g, 130 mmol) y tricloroacetónitrilo (93,8 g, 650 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a 25 °C durante 2 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar (2-ciano-1-ciclopropil-alil) 2,2,2-tricloroetanimidato crudo como un aceite amarillo (15 g).

[1191] Etapa 3



[1192] A una solución de (2-ciano-1-ciclopropil-alil) 2,2,2-tricloroetanimidato (12 g, 44,85 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml, 0,449 M) se añadió 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (503 mg, 4,49 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 16 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con HCl (50 ml, 1 M) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para dar 2,2,2-tricloro-N-(2-ciano-1-ciclopropil-alil)acetamida como un sólido blanco (8,0 g, 67 % de rendimiento).

[1193] Etapa 4

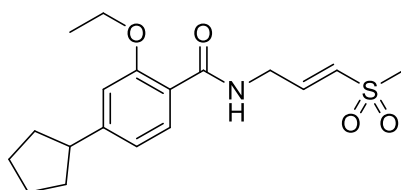


[1194] A una solución de 2,2,2-tricloro-N-(2-ciano-1-ciclopropil-alil)acetamida (500 mg, 1,87 mmol) en THF (5 ml, 0,187 M) y agua (5 ml, 0,187 M) se añadió hidruro de litio hidratado (157 mg, 3,74 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó directamente por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage usando una columna de gel de sílice ultrarrápida Agela de 40 g, que se eluye con 0 % a 10 % de metanol en DCM (TEA al 10 %)) para dar 2-[amino(ciclopropil)metil]prop-2-enonitrilo como un aceite amarillo (77 mg, 34 % de rendimiento).

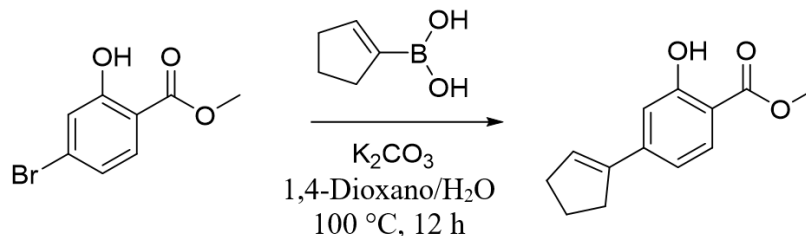
[1195] Usando 2-[amino(ciclopropil)metil]prop-2-enonitrilo y ácido 2-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxi-pirimidina-5-carboxílico para seguir la etapa 7 en el procedimiento A, se obtuvo la mezcla de los compuestos del título. La mezcla se separó por SFC quiral (columna: (S,S)-WHELK-O1 (250 mm*30 mm*5 um), fase móvil CO₂/EtOH, gradiente 23 % B, caudal: 70 ml/min) para dar para dar el pico 1 (LC-MS m/z: 385,2 [M+1]) y el pico 2 (LC-MS m/z: 385,3 [M+1]). La estereoquímica absoluta de los compuestos del título no se estableció.

Ejemplo 280

[1196] (E)-4-ciclopentil-2-etoxi-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida

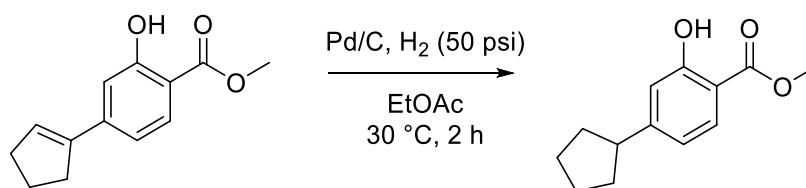


[1197] Etapa 1



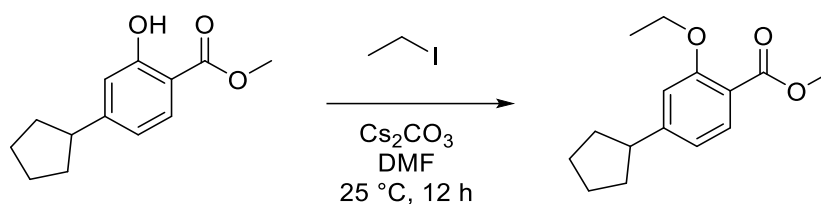
[1198] A una solución de 4-bromo-2-hidroxi-benzoato de metilo (3 g, 12,99 mmol) y ácido ciclopenten-1-ilborónico (1,7 g, 15,58 mmol) en agua (3 ml, 0,394 M) y 1,4-dioxano (30 ml, 0,394 M) se añadió carbonato de potasio (5,4 g, 38,95 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (1,05 g, 1,30 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 12 horas bajo N₂. La fase acuosa se ajustó a alrededor de pH=5-6 mediante la adición progresiva de HCl 2 M. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 60 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 40 g, eluyente de gradiente de 0~6 % de acetato de etilo/éter de petróleo @ 80 ml/min) para dar 4-(ciclopenten-1-il)-2-hidroxi-benzoato de metilo como un sólido amarillo (1,7 g, 60 % de rendimiento).

[1199] Etapa 2



[1200] A una solución de 4-(ciclopenten-1-il)-2-hidroxi-benzoato de metilo (1,7 g, 7,79 mmol) en acetato de etilo (30 ml, 0,2596 M) se añadió Pd/C (0,8 g, 5 % de pureza). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas en H₂ (50 psi). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró bajo presión reducida para dar 4-ciclopentil-2-hidroxi-benzoato de metilo como un aceite amarillo (1,6 g, 93 % de rendimiento).

[1201] Etapa 3

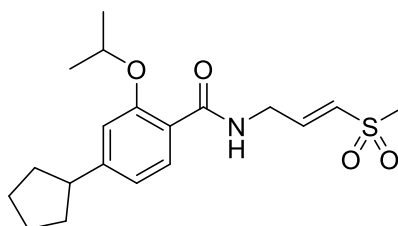


[1202] A una solución de 4-ciclopentil-2-hidroxi-benzoato de metilo (150 mg, 0,68 mmol) en DMF (2 ml, 0,341 M) se añadió yodoetano (637 mg, 4,09 mmol) y Cs_2CO_3 (444 mg, 1,36 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 4-ciclopentil-2-etoxi-benzoato de metilo (150 mg) como un sólido blanco.

[1203] Siguiendo la etapa 6 con 4-ciclopentil-2-etoxi-benzoato de metilo y la etapa 7 con ácido [(E)-3-metilsulfonilalil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 352,2 [M+1].

Ejemplo 281

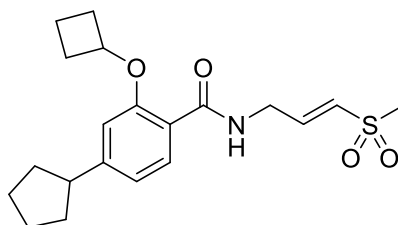
[1204] (E)-4-ciclopentil-2-isopropoxi-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida



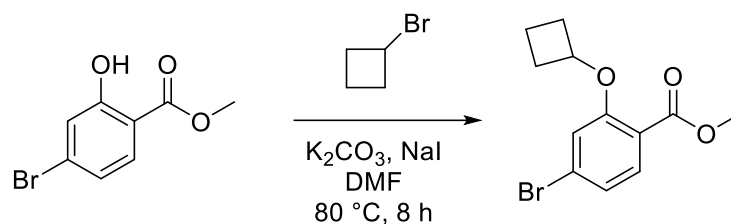
[1205] Usando 2-yodopropano en la etapa 3 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 280, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 366,2 [M+1].

Ejemplo 282

[1206] (E)-2-ciclobutoxi-4-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida

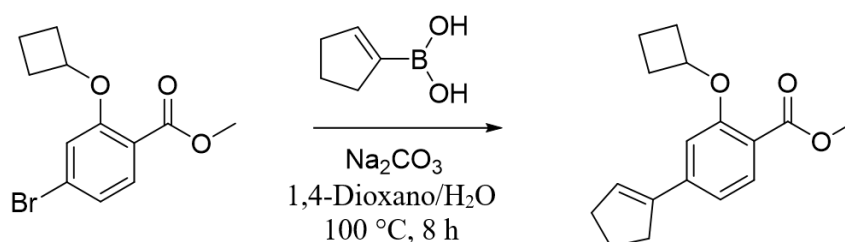


[1207] Etapa 1



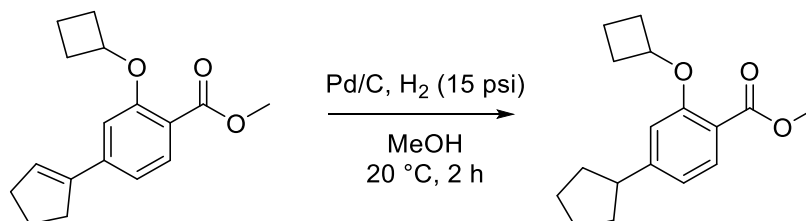
[1208] A una solución de 4-bromo-2-hidroxi-benzoato de metilo (200 mg, 0,87 mmol) en DMF (4 ml, 0,22 M) se añadió bromociclobutano (140 mg, 1,04 mmol), yoduro de sodio (13,0 mg, 0,087 mmol). Se agitó la mezcla a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 8 horas bajo N_2 . La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 0,5 g, eluyente de 0 a 50 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo @45 ml/min) para dar 4-bromo-2-(ciclobutoxi)benzoato de metilo como un aceite amarillo (280 mg).

[1209] Etapa 2



[1210] A una solución de carbonato de sodio (96,6 mg, 0,91 mmol), ácido ciclopenten-1-ilborónico (76,5 mg, 0,68 mmol), 4-bromo-2-(ciclobutoxi)benzoato de metilo (130 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (2,6 ml, 0,16 M) y agua (0,26 ml, 0,16 M) se añadió $Pd(pddf)Cl_2$ (33,4 mg, 0,0456 mmol). Se agitó la mezcla a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 8 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y agua (30 ml). Las capas orgánicas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO_2 , PE:EtOAc= 1:1) para dar 2-(ciclobutoxi)-4-(ciclopenten-1-il)benzoato de metilo como un sólido blanco (45 mg, 36 % de rendimiento).

[1211] Etapa 3

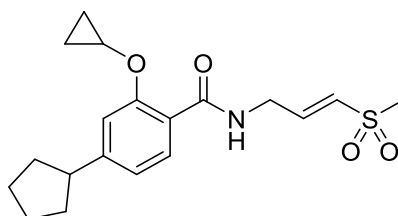


[1212] A una solución de 2-(ciclobutoxi)-4-(ciclopenten-1-il)benzoato de metilo (45 mg, 0,165 mmol) en metanol (5 ml, 0,033 M) se añadió 10 % Pd/C (5 mg). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas en H₂ (15 psi). La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-(ciclobutoxi)-4-ciclopentil-benzoato de metilo crudo como un sólido amarillo (70 mg).

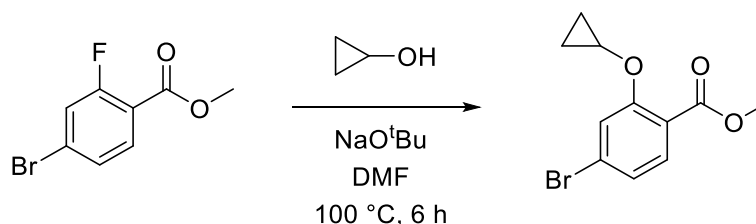
[1213] Siguiendo la etapa 6 con 2-(ciclobutoxi)-4-ciclopentil-benzoato de metilo y la etapa 7 con ácido [(E)-3-metilsulfonilalil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 378,1 [M+1].

Ejemplo 283

[1214] (E)-4-ciclopentil-2-ciclopropoxi-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida



[1215] Etapa 1

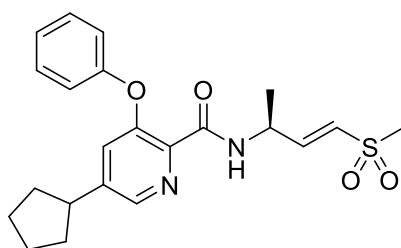
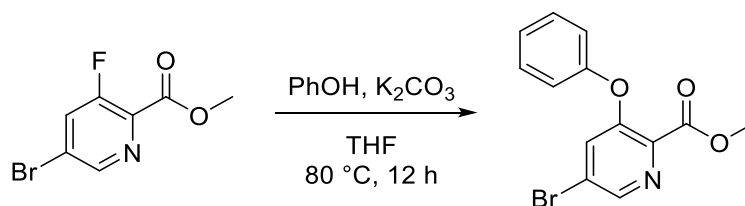


[1216] A una solución de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,0 g, 4,29 mmol) en DMF (10 ml, 0,429 M) se añadió ciclopropanol (498 mg, 8,58 mmol) y terc-butóxido de sodio (619 mg, 6,44 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 6 horas bajo N₂. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (columna ultrarrápida de sílice de 12g, eluyente de gradiente de 0~15 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 40 ml/min) para dar 4-bromo-2-(ciclopropoxi)benzoato de metilo como un aceite amarillo (320 mg, 28 % de rendimiento).

[1217] A partir de la etapa 2 del procedimiento para el compuesto del ejemplo 282 y usando 4-bromo-2-(ciclopropoxi)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 364,1 [M+1].

Ejemplo 284

[1218] (S,E)-5-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-fenoxipicolinamida

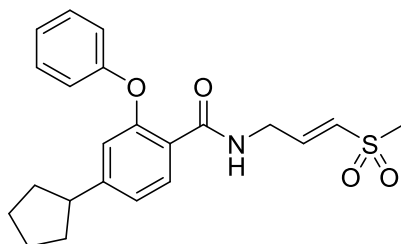
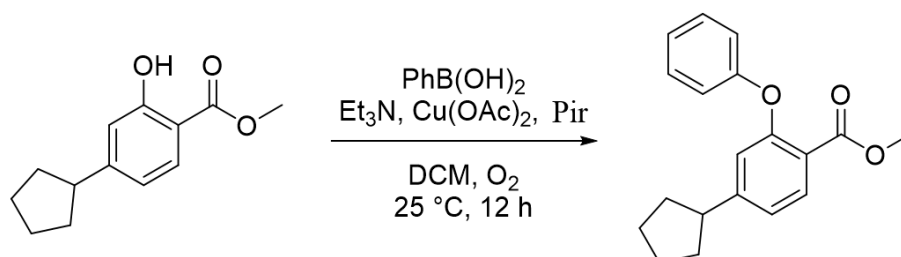
**[1219]** Etapa 1

[1220] Una mezcla de 5-bromo-3-cloro-piridina-2-carboxilato de metilo (5 g, 19,96 mmol), carbonato de potasio (4,1 g, 29,94 mmol) y fenol (1,97 g, 20,96 mmol) en THF (50 ml, 0,399 M) se calentó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por columna de gel de sílice ultrarrápida (PE:EA=100 %~90 %) para dar 5-bromo-3-fenoxipiridina-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 33 % de rendimiento).

[1221] Siguiendo el procedimiento para el compuesto del ejemplo 282 de la etapa 2 y usando 4-bromo-2-(ciclopropoxi)benzoato de metilo en la etapa 2 y ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonyl-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 415,1 [M+1].

Ejemplo 285

[1222] (E)-4-ciclopentil-N-(3-(metilsulfonyl)alil)-2-fenoxibenzamida

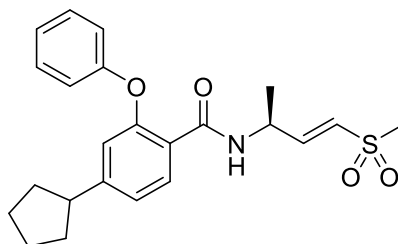
**[1223]** Etapa 1

[1224] A una solución de diacetato de cobre (82,5 mg, 0,45 mmol) y 4-ciclopentil-2-hidroxi-benzoato de metilo (100 mg, 0,45 mmol) en DCM (3 ml, 0,151 M) se añadió tamices moleculares de 4Å (100 mg) a 25 °C durante 5 minutos, a continuación a la mezcla se añadió ácido fenilborónico (111 mg, 0,91 mmol), trietilamina (0,16 ml, 1,14 mmol) y piridina (89,8 mg, 1,14 mmol) a 25 °C bajo O₂. A continuación la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 10: 1) para dar 4-ciclopentil-2-fenoxi-benzoato de metilo como un sólido incoloro (20 mg, 15 % de rendimiento).

[1225] Siguiendo la etapa 6 con 4-ciclopentil-2-fenoxi-benzoato de metilo y la etapa 7 con ácido [(E)-3-metilsulfonilalil]amino 4-metilbencenosulfónico en el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 400,1 [M+1].

Ejemplo 286

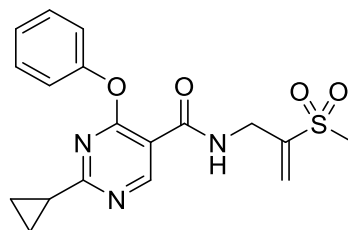
[1226] (S,E)-4-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxibenzamida



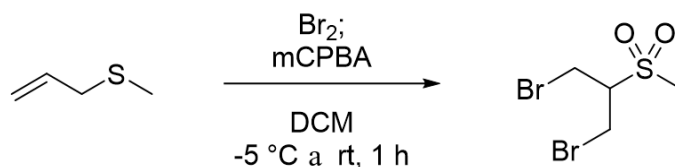
[1227] Usando ácido [(E,1S)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]amino 4-metilbencenosulfónico en la última etapa del procedimiento para el compuesto del ejemplo 284, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 414,2 [M+1].

Ejemplo 287

[1228] 2-ciclopropil-N-(2-(metilsulfonil)alil)-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida

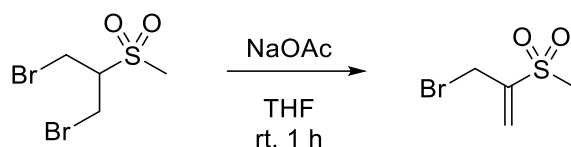


[1229] Etapa 1



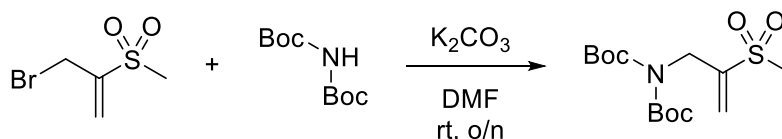
[1230] A una solución de alil(metilo)sulfano (6,7 ml, 61,0 mmol) en DCM (120 ml) se añadió una solución de bromo en DCM (3,15 ml, 61,0 mmol de bromo in 25 ml de DCM) gota a gota durante 25 minutos a -5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente durante 45 minutos y se agitó durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (160 ml) y se volvió a enfriar hasta -5 °C. Se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (35,1 g, 153 mmol) en porciones muy lentamente (control de la exotermia). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 1,3-dibromo-2-(metilsulfonil)propano crudo (20,1 g).

[1231] Etapa 2



[1232] A una solución de 1,3-dibromo-2-(metilsulfonil)propano (20 g, 71,4 mmol) en THF (120 ml) se añadió acetato de sodio (7,62 g, 93 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc/hexanos = 0-100 %) para dar 3-bromo-2-metilsulfonil-prop-1-eno (8,0 g, 56 % de rendimiento).

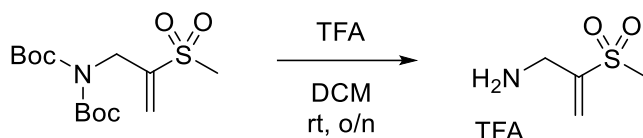
[1233] Etapa 3



[1234] A una solución de 3-bromo-2-metilsulfonil-prop-1-eno (3,1 g, 15,57 mmol) en DMF (30 ml, 0,519 M) se añadió di-terc-butil-iminodicarboxilato (5,0 g, 23,23 mmol) y carbonato de potasio (5,4 g, 38,80 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc/hexanos = 0-20 %) para dar (terc-butoxicarbonil)(2-

(metilsulfonil)alil)carbamato de terc-butilo como un sólido blanco (4,8 g, 92 % de rendimiento).

[1235] Etapa 4



[1236] A una solución de (terc-butoxicarbonil)(2-(metilsulfonil)alil)carbamato de terc-butilo (1,0 g, 2,98 mmol) en DCM (5 ml, 0,596 M) se añadió acético trifluoroácido (3,4 g, 29,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de la noche, la mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para dar ácido 2-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina trifluoroacético crudo como un semisólido opaco pegajoso (0,90 g).

[1237] Siguiendo la etapa 7 en el procedimiento A con ácido 2-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título. LC-MS m/z: 374,0 [M+1].

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ejemplo B-1

[1238] Protocolo de ensayo de crecimiento celular

[1239] Los efectos del compuesto sobre la viabilidad celular se determinaron usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® 2.0 (Promega, Madison, WI). El ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® 2.0 es un procedimiento homogéneo de determinación del número de células viables en cultivo en base a la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. El sistema de ensayo contiene una luciferasa termoestable patentada y un sustrato de luciferina de escarabajo, en un tampón de lisis celular que también contiene inhibidores de enzimas endógenas que se liberan durante la lisis celular (por ejemplo, ATPasas). Tras la lisis celular, la luciferasa monooxigena el sustrato de luciferina en presencia de Mg^{2+} , ATP y oxígeno molecular, generando una señal luminiscente “del tipo brillante” que es proporcional a la cantidad de ATP presente.

[1240] La línea celular HCT 116 (una línea celular de inestabilidad satelital alta (MSI-H) aislada del colon de un paciente masculino con cáncer colorrectal) y la línea celular SW480 (una línea celular de microsatélites estable (MSS) aislada del intestino grueso de un paciente masculino con cáncer colorrectal C de Dukes) se usaron para determinar la viabilidad celular después de tratamiento con los compuestos de prueba.

[1241] Las células HCT 116 se sembraron en una placa de ensayo de fondo transparente de 384 pocillos tratada para TC a 500 células por pocillo en medio 5A de McCoy con 10 %

de suero fetal bovino (FBS). Las células SW480 se sembraron a 1000 células por pocillo en medio esencial mínimo de Eagle (EMEM) con 10 % de FBS. Ambas líneas celulares se sembraron en un volumen de 50 µl de medio por pocillo. Después de 24 horas a 37 °C en 5 % de CO₂, se midió la viabilidad celular de referencia mediante la adición de 35 µl de reactivo CellTiter-Glo® 2.0 a 6 pocillos de prueba, con incubación durante 10 minutos a temperatura ambiente y a continuación lectura de la placa en un lector de placas Clariostar (BMG Labtech, Cary, NC) en modo de luminiscencia. A continuación se añadieron las diluciones de los compuestos a las células restantes a partir de una concentración de 100 µM con diluciones en 3 veces para 9 puntos adicionales usando el dispensador digital HP D300e (Hewlett Packard, Palo Alto, CA). La concentración final de DMSO fue 1 %. El intervalo de concentración se ajustó según fuera necesario para compuestos de potencias diferentes. Las células tratadas con los compuestos se incubaron durante 5 días a 37 °C en 5 % de CO₂. Al final del período de incubación de 5 días, se añadió 35 µl de reactivo CellTiter-Glo® 2.0 a cada pocillo y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación la placa se leyó en un lector de placas Clariostar (BMG Labtech, Cary, NC) en modo de luminiscencia. La viabilidad celular de referencia medida previamente se sustrajo del valor de luminiscencia de cada pocillo y la viabilidad celular (% de DMSO) se representó gráficamente en función del log de la concentración del compuesto. A continuación se calculó la EC₅₀ para cada compuesto usando el programa informático Dotmatics (San Diego, CA). Por último, se calculó la proporción de EC₅₀ de la línea celular de MSS respecto a la EC₅₀ de la línea celular de MSI-H.

Ejemplo B-2

[1242] Ensayo de helicasa por la inhibición de WRN

[1243] Los efectos de los compuestos sobre la actividad de helicasa WRN se evaluaron con el ensayo de helicasa para la inhibición de WRN. Este es un ensayo basado en fluorescencia dependiente de ATP (la inclusión de ATP es importante y se requiere para este ensayo) usando WRN recombinante y un sustrato de ADN fluorogénico.

Tabla 1.

Reactivos	Soluciones de trabajo de reactivos	Conc madre	Conc final
-----------	------------------------------------	------------	------------

Tampón de ensayo (AB)	- TRIS pH 7,5 (Life Technologies: Tris-HCL pH 7,5 #15567-027) - MgCL ₂ (SIGMA; M1028-100 ml) - NaCL (Invitrogen; AM9760G) - Tween-20 (SIGMA-ALDRICH; P 9416-100 ml) - Sal de sodio del ácido PoliIC(desoxiinosínico-desoxicitidílico) (SIGMA; P4929) - BSA (SIGMA, A9576) - DTT	1 M 1 M 5 M 10 % en H ₂ O 2,5 Unidades/ml 30 % en H ₂ O 1 M	50 mM 2 mM 100 mM 0,01 % 0,0025 U/ml 0,003 % 1 mM
Proteína	hWRN(519-1227)_C-H3CV-GFP-10His	Dependiente del lote	20 nM
Sustrato	ATP (SIGMA; A7699)	500 mM en H ₂ O	2 mM
ADN dúplex TAMRA	OLIGOA-BHQ2: TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTC GTACCCGATGTGTTCTGTTTC/BHQ2 OLIGOB-TAMRA: TAMRA/GAACGAACACATCGGGTACGT TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT	100 µM en H ₂ O	0,1 µM
Hebra de captura	GAACGAACACATCGGGTACG	500 µM en H ₂ O	1 µM
Reactivos		Marca y tipo de placa	Núm. de cat.
Placa de ensayo		Corning 384 NBS tratada, negra, fondo negro LV	Productor: Corning #3820

[1244] La proteína WRN (hWRN(519-1227)_C-H3CV-GFP-10His) se diluyó en tampón de ensayo con ATP 0,2 mM (la inclusión de ATP es importante y se requiere para este ensayo) y se aplicó en la placa de ensayo, 10 µl/pocillo. WRN se trató con diluciones seriadas de compuestos de prueba se preincubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, concentración final de DMSO de 0,5 %. La mezcla se centrifugó brevemente (1000 rpm durante 30 segundos). Después de la preincubación, la reacción se inició mediante la adición de 10 µl/pocillo de una mezcla que contiene ATP, la hebra de captura y el ADN dúplex de ADN marcado con TAMRA. La mezcla se centrifugó brevemente (1000 rpm durante 30 segundos). La reacción se dejó continuar durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de la medición de fluorescencia de criterio valoración (Ex. 535 nm, em 585 nm) en un lector de placas Clariostar (BMG Labtech, Cary, NC). La actividad WRN se normalizó respecto a la señal de los pocillos sin proteína WRN (señal de fondo, 0 % de actividad) y los pocillos con proteína tratada solo con DMSO (control positivo, 100 % de actividad). Para cada compuesto se determinó la potencia de inhibición (IC₅₀) usando Graphpad Prism.

Ejemplo B-3

[1245] Protocolo de acoplamiento a la diana:

[1246] Las células o los lisados celulares se trataron con una dosis de respuesta de compuesto seguido de tratamiento con sonda, que marca las cisteínas expuestas al disolvente. Las proteínas se digirieron enzimáticamente con tripsina y los péptidos marcados con sonda se enriquecieron con estreptavidina. A continuación los péptidos aislados se separaron usando cromatografía de líquidos de fase inversa en una columna C18 (Dionex Ultimated 3000 nano-LC, Thermo). Los péptidos se analizaron por espectrometría de masas con monitorización de reacciones en paralelo (Exploris 120, Thermo). Las áreas de los picos de WRN_C727 se cuantificaron y se normalizaron respecto a un conjunto de péptidos de control de proteínas muy abundantes encontradas en todas las muestras.

[1247] El acoplamiento a la diana (%) se calcula con relación a las muestras de control tratadas con DMSO.

Tabla 2. Datos biológicos

Compuesto del ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI ₅₀ [μM]		Helicasa WRN IC ₅₀ [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE ₅₀ [μM]	
	HCT-116	SW480		<i>in situ</i> (célula)	<i>in vitro</i> (lisado)
1	2,1	>10	4,1	1,84	4,99
2	0,2171	>11,59	0,7281	0,531	3,356
3	5,9	>10	18,43		
4			30	10,77	75
5			32		
6	0,2142	11,81	0,4395	0,2	5
7	1,159	>19,49	2,7		14,05
8	0,04402	6,716	0,07576		0,195
9	0,043	15	0,16		0,31
10	0,07244	27,39	0,13		0,24
11			87,05	50	>100
12	8,9	>10	14	50	>100
13	2,1	>10	5,9	0,68	9,72
14	5,4	>10	10	2,09	20
15	0,36	>10	0,94	0,76	4,53
16	0,08495	24,27	0,18		0,65
17	6,3	>10	7,621	5,99	80
18	0,38	>10	1,098	1,53	6,84
19	0,13	21,79	0,3647		0,74

Compuesto del ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI ₅₀ [μM]		Helicasa WRN IC ₅₀ [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE ₅₀ [μM]	
20	0,745	15,43	1,7		9,36
21	3,1	14	6,1		>100
22	2,5	6,1	3,5		
23	1,1	2,8	3,4		8,83
24	7,7	>10	20		>100
25	5	>10	12		>100
26	18	54	103		>100
27			34		
28	0,6055	37,15	1,5		6,74
29	0,1649	37,42	0,645		1,68
30	0,12	16	0,45		1,43
31	0,63	28	0,88		3,24
32			35		>100
33	1,3	>100	2,5		4,64
34			26		>100
35	0,1711	18,08	1,009	0,29	5
36	0,05902	17,66	0,1849		0,45
37	0,03594	28,57	0,24		0,45
38	0,1566	11,67	0,4337		0,8
39	0,11	14	0,24		0,64
40	1,2	49	2,7		3,48
41	0,72	33	1,4		2,06
42	0,355	5,196	1,7		4,44
43	0,67	7,8	1,5		18,72
44	0,27	>10	0,91	0,26	1,18
45	0,03674	12,96	0,086		0,11
46	0,1243	>11,89	0,287		0,99
47	0,2915	>12,65	0,77		0,99
48	0,0365	5,97	0,062		0,035
49	0,06016	5,194	0,092		0,22
50	0,09471	7,505	0,22		0,28
51	0,1838	8,521	0,45		3,3
52			66		>100
53	0,97	>10	3,6		14,51
54	0,77	>10	2,6		50
55	0,15	6,2	0,91		8,68
56	0,3776	10,55	0,8425	0,43	4,9
57	0,07178	>11,82	0,2369	0,0927	0,56
58	0,02347	8,728	0,05769	0,016	0,448
59			54		>100
60	0,2	13	0,41		2,87
61	1,3	7,5	3,5		>100

Compuesto del ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI ₅₀ [μM]		Helicasa WRN IC ₅₀ [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE ₅₀ [μM]	
62	0,265	13,15	0,65		4,09
63	0,0306	31,01	0,08793		0,5
64	2,3	36	8,6		>100
65	0,08695	25,42	0,3		1,17
66	0,03022	21,82	0,1129		0,38
67	0,0439	9,783	0,14		0,5
68	0,2296	31,43	0,18		1
69	1,215	51,57	3,388		10,97
70	0,1298	>58,68	0,24		0,79
71	0,11	41,35	0,27		
72	0,04672	45,18	0,16		0,6
73	0,3	16	0,15		0,47
74/75			84		>100
74/75	0,72	12	1,2		50
76	3,4	>10	4,9		50
77	0,43	>5	1,5	1,14	25,995
78	2,6	>10	9,327		50
79			18		>100
80			148,4	20,39	>100
81	0,54	>10	0,87	0,27	2,51
82	0,28	20	0,55		0,7
83	0,2015	19,05	0,2383		0,38
84	0,05109	8,775	0,08	0,016	0,2
85	0,04844	11,53	0,12		0,22
86	0,2236	41,67	0,4546		1,91
87	0,04322	23,45	0,1316	0,065	0,575
88	0,08295	32,45	0,22		
89	0,0575	37,5	0,2167		0,28
90	0,3265	19,18	0,69		
91	0,2515	26,12	0,6		
92	0,2449	42,99	1,1		10
93	0,1284	87,47	0,46		4,19
94/95	0,21	16	0,4583		2
94/95	2,1	12	4,3		30
96	0,03692	27,5	0,2		0,4
97	0,07	40	0,22		
98	0,0547	4,696	0,14		1
99	0,74	40	2		10
100	0,06599	24,38	0,1738	0,15	0,8533
101	0,3742	7,859	1,1		6,03
102	0,08177	4,142	0,13	0,16	0,53
103	0,3587	20,35	1,5		3,43

Compuesto del ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI ₅₀ [μM]		Helicasa WRN IC ₅₀ [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE ₅₀ [μM]	
104			19		21,78
105	6	>10	8,6	6,2	>100
106			24		>100
107			82		>100
108			87	50	>100
109			182,7		>100
110	6,6	>10	6,2		22,43
111	4,2	>10	3,8		
112	4,8	>10	4,6		7,43
113	1,1	6,2	1,8		2,33
114	0,56	>10	1,1		4,68
115	2,1	>10	2,9		30,15
116	2,5	>10	2,2	1,5	22,338
117	6	7,4	6,7		>100
118	3,2	>10	3,2	3,47	15,64
119			24		>100
120	4,3	4,8	4,9		
121	5	5,5	5,2		2,56
122			22	8,07	>100
123			29	20	>100
124	>10	>10	14		6,92
125	3,1	>10	12,49		52,19
126			44,43		>100
127	1,3	5,3	4,271		7,28
128	2,5	4,2	5,9		25,11
129			85		>100
130			50		>100
131			24		>100
132			30		>100
133			31		
134			53		>100
135			70		75
136	5,1	>10	11		18,53
137	0,98	>10	3,4		10
138			19		>100
139			191,6	>100	>100
140	0,33	32	1,9		
141			118,3		>100
142			20		50
143	3,4	13	14		
144	0,6929	>15,98	1,889	0,8	20
145			59		>100

Compuesto del ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI ₅₀ [μM]		Helicasa WRN IC ₅₀ [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE ₅₀ [μM]	
146			53		
147/148			56		
147/148	3,5	>10	10		
149	2,5	>10	7,8		
150			43		>100
151			59		>100
152	0,08062	14,42	0,33		
153	0,1649	>10	0,5	0,16	1,88
154	0,222	8,967	0,33	0,14	1,33
155			15		20
156			15		40
157	1,1	>10	4		15
158	0,36	40	1,5		
159	2,5	12	6,9		
160	0,15	3,4	0,9		6
161			153,9		>100
162			128		>100
163	0,4	3,9	0,74	0,56	1,76
164	7,1	>10	12	21,43	>100
165	2,7	>10	4,1		22,61
166	0,69	>10	3,6		8,93
167			15,56	7,08	>100
168	1,6	17	4,4		9,23
169			110,4		
170			136,6		>100
171	0,4338	8,097	1,187		4,45
172			13		31,16
173			48		>100
174	2,2	11	6,8		11,22
175	2,2	12	6,8		20
176	0,44	13	1,6		1,66
177	0,086	12	0,37		
178	3,2	45	15		
179	0,1976	7	1,039		
180	0,05822	3,4	0,4395		
181	0,08836	17	0,8699		27,23
182	0,108	19	1,1		4,86
183			2,9		64,43
184	0,1907	3,1	2,4		1,3
185	0,02736	5,4	0,2392		1,72
186	0,01953	3,3	0,2		0,42
187			52		>100

Compuesto del ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI ₅₀ [μM]		Helicasa WRN IC ₅₀ [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE ₅₀ [μM]	
188	0,3912	>15,17	1,1	0,49	
189	0,1021	>13,82	0,2415	0,1	0,64
190	0,53	5,4	0,31		0,69
191	0,26	7,4	0,91		2,19
192/193			54		>100
192/193	0,023	24	0,1844		0,655
194/195	0,073	41	0,34		
194/195			29		
196	0,27	4,3	0,46	0,18	3,84
197	0,7094	6,187	1,688		6,24
198			27		
199	0,57	>10	1,5	1,7	8,36
200	3,6	>10	4,5		21,74
201	0,26	9	0,7	0,16	4,04
202	7,2	>10	8,6		75
203			77		
204			96		
205			20		>100
206	5,7	8,6	11		20
207			52		>100
208	1,2	19	5,5		13,04
209			18		>100
210					
211			51		>100
212			31		>100
213	2,156	12,65	11		>100
214	2,474	>19,49	10		>100
215	1,4	8,2	2,2		9,62
216	2,2	>10	7,736		13,75
217	0,5586	>10	0,96	0,44	1,65
218	1,378	>29,33	4,3		17,06
219	0,3225	>24,49	1,2		2,78
220	0,0827	36,06	0,14	0,1	0,38
221	2	52	8,3		20
222	0,1334	>15,04	0,4437		1,3
223	0,05389	19	0,18		0,23
224	0,01699	13,64	0,04833	0,00875	0,09323
225	0,017	17,97	0,05444	0,016	0,119
226	0,02298	27,87	0,09295	0,016	0,116
227/228	2,337	13,42	14		>100
227/228	0,007386	13	0,044		0,42
229	0,013	13	0,058		

Compuesto del ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI ₅₀ [μM]		Helicasa WRN IC ₅₀ [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE ₅₀ [μM]	
230	0,01664	14	0,11		0,81
231	0,038	61	0,21		0,42
232	0,06991	28,14	0,3		2,36
233	0,01989	16,97	0,072		0,48
234	0,011	6,1	0,056		
235	0,03944	8,3	0,08926		70
236	0,012	4,5	0,042		
237			17		0,5
238			53		>100
239			148,2		>100
240			67		>100
241	8,4	>10	12		
242	2,8	>10	9,8		
243			43		>100
244			20		0,49
245	0,1396	36	1,1		
246	0,64	16	8		
247	6,5	>10	8,5		30
248			63		
249			39		
250	1,14	44,9	4,5		0,62
251			103,2		
252	2,1	>30	12		0,35
253	0,24	>10	0,94	0,2	
255	0,3286	>12,65	1,141		3,77
256			42		>100
259			7		0,12
260	1,8	41	8,2		>100
261	0,35	37,95	0,88		1,79
262	1,7	3	6,5		
263	1,4	2,3	5,5		
264	3,8	8,1	2,3	6,65	16,32
265	8,5	>10	7,2		
266			115,8		
267			29		
268	2,1	14	1,7		23,27
269	3,298	17,89	6,1		25
270	0,51	11	0,91		8,53
271	0,3974	12	0,9859		17,35
272	0,21	7,8	0,38	3,96	8,28
273/274			70		4,07
273/274	0,1221	16	0,7697		>100

Compuesto del ejemplo #	Inhibición del crecimiento celular GI ₅₀ [μM]		Helicasa WRN IC ₅₀ [μM]	OCI-AML2 WRN C727 TE ₅₀ [μM]	
275/276	5,2	10	14		
275/276	0,08585	9,4	0,23		
278/279			65		
278/279	0,35	11	1,2		
280			62	21,34	8,49
281			51		41,83
282	12	10	11	8,91	24,84
283			64		
284			15		>100
285	6,1	>10	3,3	4,47	14,165
286	0,6	>10	1,4		3,58
287	3,5	3,9	8		

[1248] Algunos aspectos se refieren a una helicasa del síndrome de Werner (helicasa WRN). La helicasa WRN puede incluir una secuencia de aminoácidos. La Tabla 3 a continuación incluye un ejemplo de una secuencia de aminoácidos de helicasa WRN.

Tabla 3.

SEQ ID NO:	PROTEÍNA	SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS DE LA PROTEÍNA
1	WRN_HUMAN (Referencia: UniProt KB – Q14191)	MSEKKLETTAQQRKCPWWMNVQNKRCAVEERKACVR KSVFEDDLPFLEFTGSIVYSYDAS DCSFLSEDISMSLSDGDVVGFDMEWPPLYNRGKLGKV ALIQLCVSESKCYLFHVSSMSVF PQGLKMMLLENKAVKKAGVVGIEGDQWKLLRDFDIKLKNF VELTDVANKKLKCTETWSLNSL VKHLLGKQLLKDKSIRCSNWSKFPLTEDQKLYAATDAY AGFIIYRNLEILDDTVQRFAIN KEEEILLSDMNKQLTSISEEVMDLAKHLPFAFSKLENPR RVSILLKDISENLYSLRRMII GSTNIETELRPSNNLNLLSFEDSTTGGVQKQIREHEV LIHVEDETWDPTLDHLAKHDGE DVLGNKVERKEDGFEDGVEDNKLKENMERACLMSLDI TEHELQILEQQSQEEYLSDIAYK STEHLSPNDNENDTSYVIESDEDLEMEMLKHLSPNDNE NDTSYVIESDEDLEMEMLKSLE NLNSGTVEPTHSKCLKMERNLGLPTKEEEEDDENEAN EGEEDDDKDFLWPAPNEEQVTCL KMYFGHSSFKPVQWKVIHSVLEERRDNVAVMATGYGK SLCFQYPPVYVGKIGLVISPLIS LMEDQVLQLKMSNIPACFLGSAQSENVLTDIKLGKYRIV YVTPEYCSGNMGLLQQLEADI GITLIAVDEAHCISEWGHDFRDSFRKLGSLKTALPMVPI VALTATASSSIREDIVRCLNL

SEQ ID NO:	PROTEÍNA	SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS DE LA PROTEÍNA
		RNPQITCTGFDRPNLYLEVRRKTGNILQDLQPFLVKTSS HWEFEGPTIIYCPSRKMTQQV TGELRKLNLSCGTYHAGMSFSTRKDIHHRFVRDEIQCV IATIAFGMGINKADIRQVIHYG APKDMESYYQEIGRAGRDGLQSSCHVLWAPADINLNR HLLTEIRNEKFRLYKLKMMAKME KYLHSSRCRRQIILSHFEDKQVQKASLGIMGTEKCCDN CRSRLDHCYSMDDESDTSWDFG PQAFKLLSAVDILGEKFGIGLPILFLRGNSQRLADQYR RHSLFGTGKDQTESWWKAFSR QLITEGFLVEVSRYNKFMKICALTKKGRNWLHKANTES QSLILQANEELCPKLLLPSSK TVSSGTKEHCYNQVPVELSTEKKSNEKLYSYKPCDKI SSGSNISKKSIMVQSPEKAYSS SQPVISAQEQETQIVLYGKLVEARQKHANKMDVPPAIL ATNKILVDMAMRPTTVENVKR IDGVSEGKAAMLAPLLEVIKHFCQTNSVQTDLFSSTKP QEEQKTSLVAKNKICTLSQSMA ITYSLFQEKKMPKLSIAESRILPLMTIGMHLSQAVKAGC PLDLERAGLTPEVQKIIADVI RNPPVNSDMSKISLIRMLVPENIDTYLIHMAIEILKHGPD SGLQPSCDVNKRRCFPGSEE ICSSSKRSKEEVGINTETSSAERKRRLPVWFAKGSPTS KKLMDKTKRGGLFS

[1249] Algunos aspectos se refieren a una helicasa WRN o una variante de la misma. Algunos aspectos incluyen una variante de helicasa WRN. Algunos ejemplos de variantes de helicasa WRN naturales se muestran en la Tabla 4 a continuación, y también se describen adicionalmente en la base de datos UniProt (www.uniprot.org/uniprot/Q14191, última modificación el 25 de mayo de 2022). Los ejemplos en la tabla 4 incluyen las diferencias por sustitución en posiciones dadas con relación a la SEQ ID NO: 1.

Tabla 4. Variantes naturales de WRN

Clave de rasgo característico	Posición	Descripción
Variante natural VAR_017453	32	K → R
Variante natural VAR_036318	92	G → V
Variante natural VAR_017454	114	V → I
Variante natural VAR_026588	125	K → N
Variante natural VAR_026589	135	K → E

Clave de rasgo característico	Posición	Descripción
Variante natural VAR_017455	172	$T \rightarrow P$
Variante natural VAR_017456	240	$N \rightarrow K$
Variante natural VAR_006904	324	$T \rightarrow A$
Variante natural VAR_020450	329	$Q \rightarrow R$
Variante natural VAR_018941	343	$E \rightarrow K$
Variante natural VAR_020451	383	$L \rightarrow F$
Variante natural VAR_017457	383	$L \rightarrow W$
Variante natural VAR_006905	387	$M \rightarrow I$
Variante natural VAR_018942	533	$N \rightarrow S$
Variante natural VAR_018943	612	$S \rightarrow C$
Variante natural VAR_018944	708	$S \rightarrow F$
Variante natural VAR_057124	711	$R \rightarrow W$
Variante natural VAR_017458	724	$Q \rightarrow L$
Variante natural VAR_014913	834	$R \rightarrow C$
Variante natural VAR_018945	912	$I \rightarrow S$
Variante natural VAR_007903	1074	$L \rightarrow F$
Variante natural VAR_014914	1079	$S \rightarrow L$
Variante natural VAR_018946	1133	$S \rightarrow A$
Variante natural VAR_054162	1141	$S \rightarrow L$
Variante natural VAR_017459	1269	$K \rightarrow E$
Variante natural VAR_018947	1339	$V \rightarrow I$
Variante natural VAR_006906	1367	$C \rightarrow R$

[1250] En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Por ejemplo, la helicasa WRN pueden incluir o consistir en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

[1251] En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que no es idéntica a la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que es aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que es 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que es aproximadamente 99,0 %, aproximadamente 99,1 %, aproximadamente 99,2 %, aproximadamente 99,3 %, aproximadamente 99,4 %, aproximadamente 99,5 %, aproximadamente 99,6 %, aproximadamente 99,7 %, aproximadamente 99,8 %, aproximadamente 99,9 % o aproximadamente 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos que es 99,0 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 % o 100 % idéntica a la SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma puede comprender una secuencia de aminoácidos con una identidad de secuencia dentro de un intervalo de cualquiera de los porcentajes mencionados anteriormente. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos al menos 70 % idéntica, al menos 75 % idéntica, al menos 80 % idéntica, al menos 85 % idéntica, al menos 90 % idéntica, al menos 91 % idéntica, al menos 92 % idéntica, al menos 93 % idéntica, al menos 94 % idéntica, al menos 95 % idéntica, al menos 96 % idéntica, al menos 97 % idéntica, al menos 98 % idéntica o al menos 99 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90,0 % idéntica, al menos 90,1 % idéntica, al menos 90,2 % idéntica, al menos 90,3 % idéntica, al menos 90,4 % idéntica, al menos 90,5 % idéntica, al menos 90,6 % idéntica, al menos 90,7 % idéntica, al menos 90,8 % idéntica o al menos 90,9 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos no más de 75 % idéntica, no más de 80 % idéntica, no más de 85 % idéntica,

no más de 90 % idéntica, no más de 91 % idéntica, no más de 92 % idéntica, no más de 93 % idéntica, no más de 94 % idéntica, no más de 95 % idéntica, no más de 96 % idéntica, no más de 97 % idéntica, no más de 98 % idéntica o no más de 99 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En algunos modos de realización, la helicasa WRN o variante de la misma comprende una secuencia de aminoácidos no más de 90,0 % idéntica, no más de 90,1 % idéntica, no más de 90,2 % idéntica, no más de 90,3 % idéntica, no más de 90,4 % idéntica, no más de 90,5 % idéntica, no más de 90,6 % idéntica, no más de 90,7 % idéntica, no más de 90,8 % idéntica o no más de 90,9 % idéntica, a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

[1252] En algunos modos de realización, la variante de helicasa WRN incluye un fragmento de helicasa WRN. En algunos modos de realización, la variante de helicasa WRN incluye un fragmento de cualquiera de las secuencias mencionadas anteriormente. En algunos modos de realización, el fragmento de helicasa WRN incluye al menos 500, al menos 600, al menos 700, al menos 800, al menos 900, al menos 1000, al menos 1100, al menos 1200, al menos 1300 o al menos 1400, aminoácidos de una helicasa WRN o variante de la misma descrita en el presente documento. En algunos modos de realización, el fragmento de helicasa WRN incluye no más de 500, no más de 600, no más de 700, no más de 800, no más de 900, no más de 1000, no más de 1100, no más de 1200, no más de 1300 o no más de 1400, aminoácidos de una helicasa WRN o variante de la misma descrita en el presente documento.

[1253] En algunos modos de realización, donde se describe un aminoácido en una posición (por ejemplo las posiciones de aminoácidos 1-726, 727 o 728-1432 de una helicasa WRN), una posición equivalente se puede incluir en una variante o fragmento, incluso si la numeración de aminoácido exacta no es la misma.

[1254] La divulgación anterior se ha descrito en cierto detalle por medio de ilustración y ejemplo, para propósitos de claridad y comprensión. Será evidente para un experto en la técnica que se pueden llevar a la práctica cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se debe entender que la descripción anterior está destinada a ser ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la descripción, por lo tanto, no debería determinarse con referencia a la descripción anterior, sino que debería determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas, junto con el alcance completo de equivalentes a los que tales reivindicaciones tienen derecho. Esta solicitud se refiere a diversas patentes emitidas, solicitudes de patente publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.