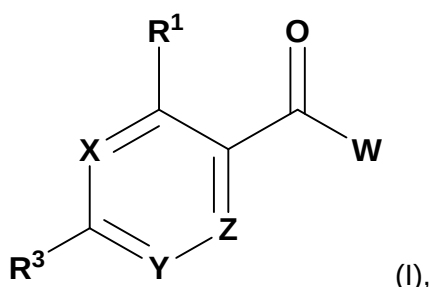


REIVINDICACIONES

1. 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, cicloalqueno C₃-C₈ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno 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 cicloalqueno

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;

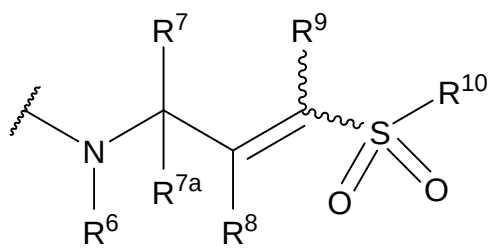
o R³ y R⁴ tomados conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo C₄-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

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

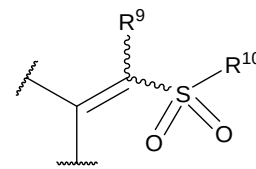
cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

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 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;

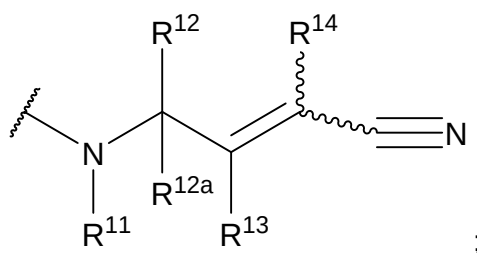
o R^6 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^7 , R^{7a} , y R^8 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico o pirrolidinilo;

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

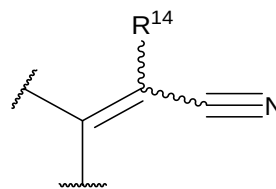
o R^7 , R^{7a} , R^8 , R^9 , y R^{10} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un 1,1-dióxido de 2,3-dihidrotiofeno;

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;

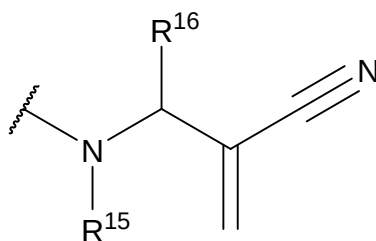
R^{12} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido;

R^{12a} es H; y

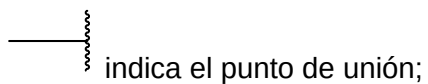
R^{13} y R^{14} son cada uno H;

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:



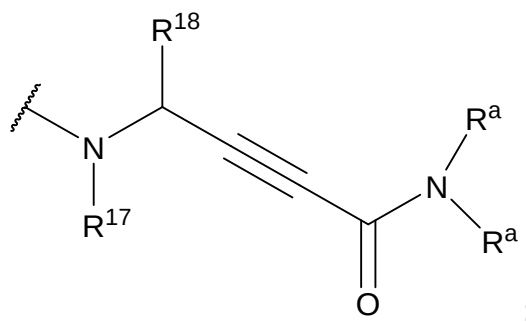
en el que:



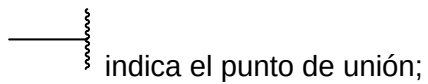
R^{15} es H;

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:

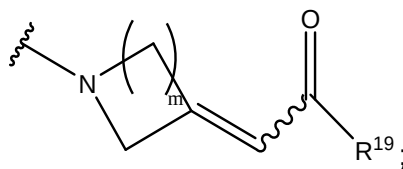


R^{17} es H;

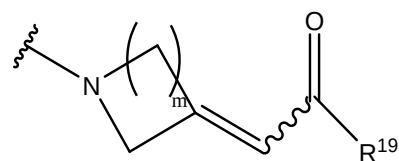
R^{18} es H o alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

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

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).

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal 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.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal 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 cicloalquenilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es CR²;

Y es N; y

Z es CR⁵;

o R¹conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido y X forman un heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal 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.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es N;

Y es CR⁴; y

Z es N.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es CR²;

Y es CR⁴; y

Z es N.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 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;

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.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, 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.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

en R¹:

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;

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;

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;

en R^3 :

los sustituyentes opcionales del cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, alquilo C_1-C_6 y arilo C_6-C_{10} ; o cuando hay dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono 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 arilo C_6-C_{10} ;

o 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, los sustituyentes opcionales son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo C_1-C_6 ; o dos hidrógenos germinales en un átomo de carbono en el anillo del cicloalquilo o cicloalqueno C_3-C_8 se pueden reemplazar con el grupo $=O$;

o cuando R^3 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 C_1-C_6 ;

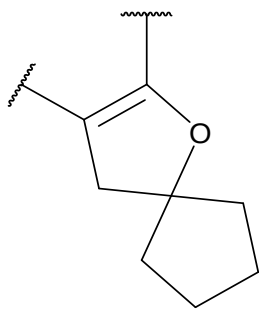
los sustituyentes opcionales del arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo;

los sustituyentes opcionales del alquilo C_1-C_6 o alqueno C_6 opcionalmente sustituido son 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, -O-(alquilo C_1-C_6) y cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales del cicloalquilo C_3-C_6 son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 ;

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

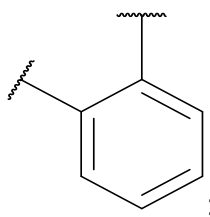
los sustituyentes opcionales del heterociclilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-O-(\text{alquilo } C_1-C_6)$, alquilo C_1-C_6 , halo; o cuando hay dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono del heterociclilo de cuatro 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 .

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
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

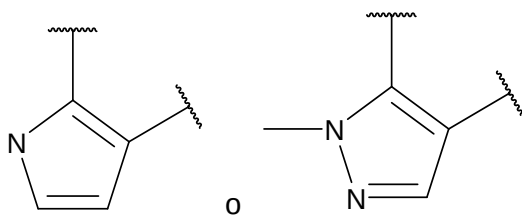


en el que el enlace doble mostrado es entre el carbono portador del grupo R^1 y X;

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

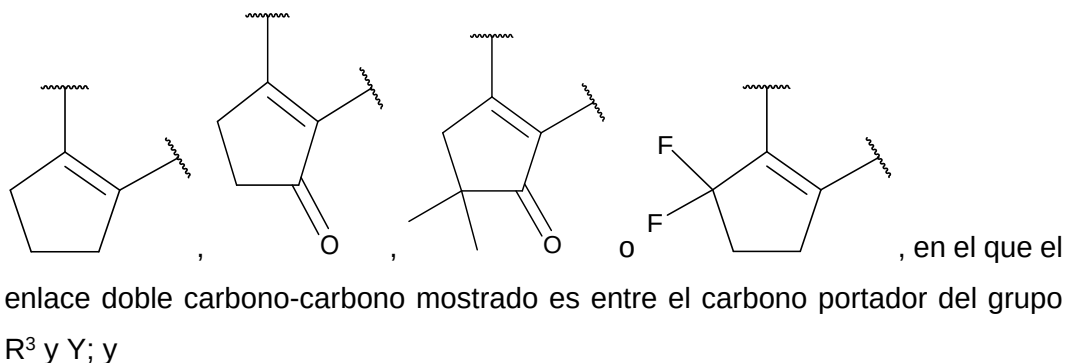


el heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido formado por R^3 tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y es

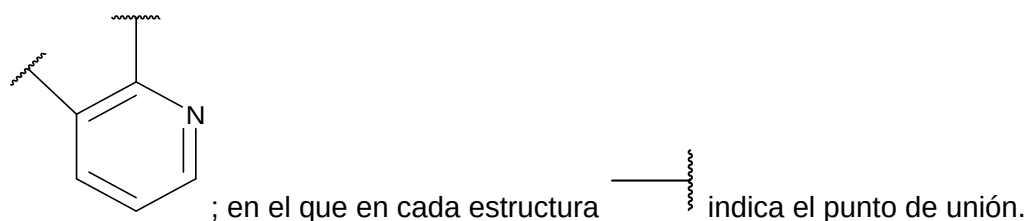


, en el que el enlace doble carbono-carbono mostrado entre los dos carbonos portadores de los grupos  es entre el carbono portador del grupo R^3 y Y;

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



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



12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el 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),

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

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 ;

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

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

el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido es ciclohexilo;

en R²:

el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido es metilo; y

en R³:

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;

el cicloalqueno C₃-C₈ opcionalmente sustituido es ciclopentenilo;

el arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido es fenilo;

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;

el alqueno C₁-C₆ opcionalmente sustituido es 2-metilprop-1-en-1-ilo;

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

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

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

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

el -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido) es ciclopentiloxi o ciclopropiloxi;

y

el heterociclilo o heterociclenilo 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, tetrahydro-2H-piran-3-ilo, tetrahydro-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;

en R⁵:

el alquilo C₁-C₆ es metilo;

el -NR₂ es -NH₂; y

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

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 10-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W¹.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

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

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

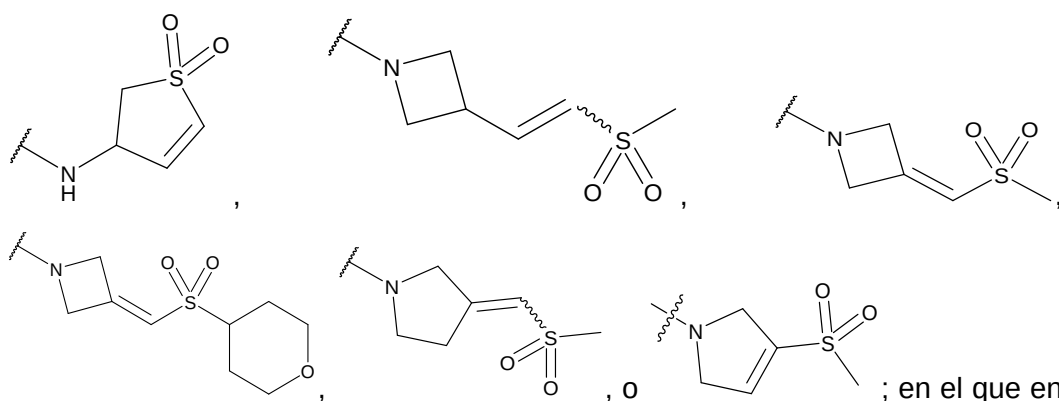
el heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido de R⁷ es tetrahidropiranilo o tetrahydro-2H-piran-4-ilo;

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

el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido de R¹⁰ es ciclopropilo;

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

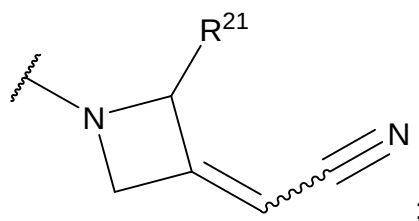
o en el que W¹ es:



cada estructura anterior,  indica el punto de unión.

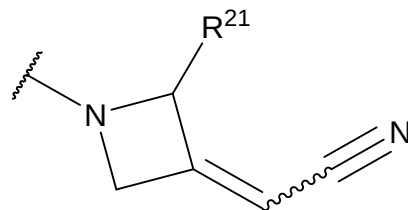
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y 10-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W².

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W² 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.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 10-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W^3 .
18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
 - el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de R^{16} es metilo; y
 - el cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido de R^{16} es ciclopropilo.
19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 10-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W^4 .
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
 - el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de R^{18} es metilo; y
 - el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido es metilo.
21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y 10-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W^5 .
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
 - el alquilo C_1-C_6 de R^{19} es metilo; y
 - el -O-(alquilo C_1-C_6) de R^{19} es metoxi.
23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 8-14, o una sal 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-(biciclo[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-metoxiazetidín-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-hidroxipropan-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-(tetrahidro-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-(tetrahidro-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-(azetidin-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-fluoroazetidin-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-difluoroazetidin-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.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, 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.

25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 8-14, 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.
26. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 y 10-14, o una sal 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.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, o una sal 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.
28. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 10-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
 (S,E)-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-6-ciclopropil-5-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-6-(terc-butil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida; y
 (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-6-(1,1-difluoroetil)-4-fenoxinicotinamida.
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, o una sal 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.
30. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 y 10-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
 (S,E)-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxiquinolona-3-carboxamida;
 (S,E)-5-ciano-6-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-6-(ciclopent-1-en-1-il)-5-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-6-ciclopropil-5-fluoro-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-fenoxinicotinamida;

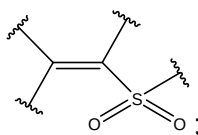
(S,E)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida;
 (S,E)-6-ciclopentil-5-metil-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;
 (S,E)-N-(1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-6-(1,1-difluoroetil)-2-fenoxinicotinamida;
 S,E)-6-(1,1-difluoroetil)-N-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenoxinicotinamida;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

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, o una sal 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.
32. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 y -10-14, o una sal 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.
33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, o una sal 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.
34. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 y -10-14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

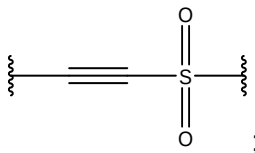
- (S,E)-5-ciclopentil-N-(4-(metilsulfonyl)but-3-en-2-il)-3-fenoxipicolinamida.
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica (R) o (S) en uno o más átomos de carbono quirales, el compuesto 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.
36. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 10-12 y 15-17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
 2-(1-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)azetidín-3-ilidén)acetonitrilo;
 2-(1-(2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carbonil)-2-metilazetidín-3-ilidén)acetonitrilo;
 (E)-N-(3-cianoalil)-2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida; y
 (Z)-N-(3-cianoalil)-2-ciclopropil-4-fenoxipirimidina-5-carboxamida.
37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 36, o una sal 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.
38. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 10-12 y 17-18, o una sal 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-butil)-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.
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 38, o una sal 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.
40. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 10-12 y 19-20, o una sal 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.
41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, o una sal 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.
42. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2, 10-12 y 21-22, o una sal 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.
43. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
44. 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1-42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
45. El procedimiento de la reivindicación 44, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
46. El procedimiento de la reivindicación 45, 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.
47. Un procedimiento para inhibir la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita dicha inhibición, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto a cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-42, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

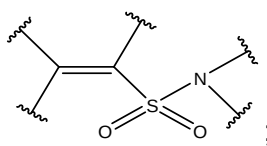
48. Un procedimiento para inhibir la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) que comprende realizar una modificación covalente no natural en la cisteína 727 como se expone en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma, la modificación es el resultado de una reacción de formación 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.
49. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 48, 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.
50. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 49, en el que:
la vinil sulfona está representada por la estructura



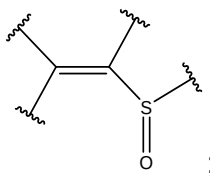
la alquinil sulfona está representada por la estructura



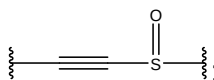
la vinil sulfonamida está representada por la estructura



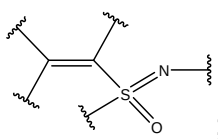
el vinil sulfóxido está representado por la estructura



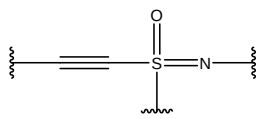
el alquinil sulfóxido está representado por la estructura



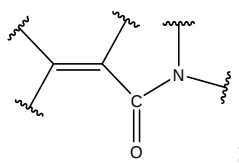
la vinil sulfoximina está representada por la estructura



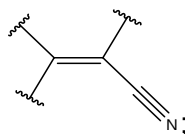
la alquil sulfoximina está representada por la estructura



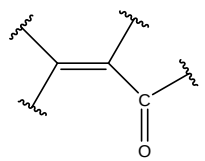
la acrilamida está representada por la fórmula



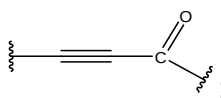
el acrilonitrilo está representado por la estructura



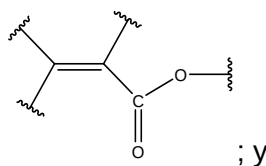
la enona está representada por la estructura



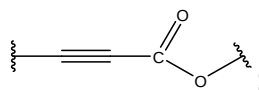
la inona está representada por la estructura



el enoato está representado por la estructura



el inoato está representado por la estructura

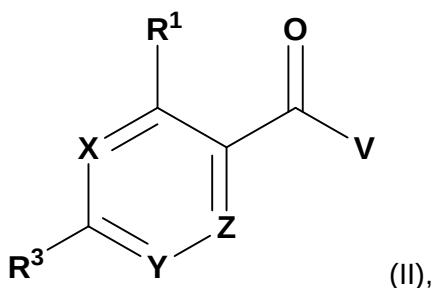


en el que:



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

51. Un compuesto de fórmula (II):



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 R^4 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 y R^3 tomado de 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 $-N(R)-C(=O)-(\text{alquilo } C_1-C_6)$;

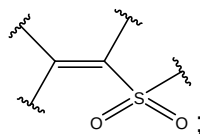
cada R es independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

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.

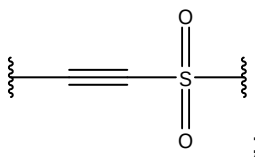
52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el electrófilo comprende al menos un resto químico seleccionado del grupo que consiste en: una vinilsulfona, una alquínilsulfona, una vinilsulfonamida, un vinilsulfóxido, un alquínilsulfóxido, una vinilsulfoximina, una alquínilsulfoximina, una acrilamida, un acrilonitrilo, un alquinonitrilo, una enona, una inona, un enoato y un inoato.

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 52, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

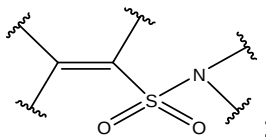
la vinil sulfona está representada por la estructura



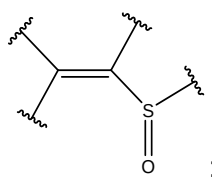
la alquínil sulfona está representada por la estructura



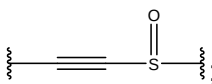
la vinil sulfonamida está representada por la estructura



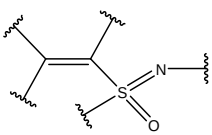
el vinil sulfóxido está representado por la estructura



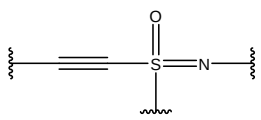
el alquínil sulfóxido está representado por la estructura



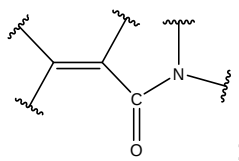
la vinil sulfoximina está representada por la estructura



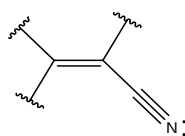
la alquínil sulfoximina está representada por la estructura



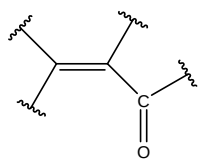
la acrilamida está representada por la fórmula



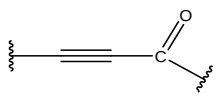
el acrilonitrilo está representado por la estructura



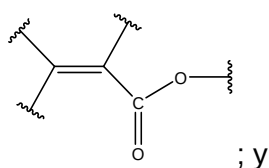
la enona está representada por la estructura



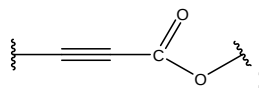
la inona está representada por la estructura



el enoato está representado por la estructura



el inoato está representado por la estructura

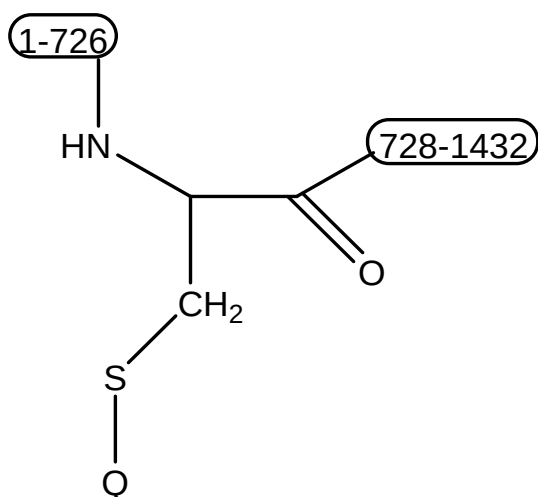


en el que:



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

54. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 51-53, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
55. Un procedimiento de acuerdo con el tratamiento de 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 una cualquiera de las reivindicaciones 51-53, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
56. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 55, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
57. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 56, 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.
58. 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):



fórmula (III)

en el que:

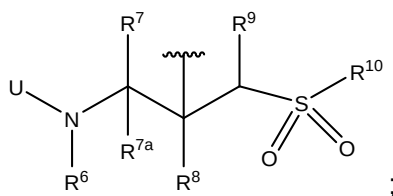
S es el átomo de azufre de la cisteína 727 en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma;

1-726 y **728-1432** representan aminoácidos en las posiciones 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;

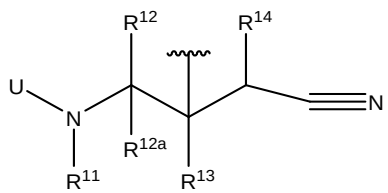
R⁸ es H;

R⁹ es H; y

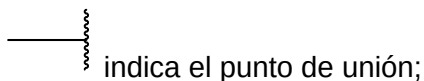
R¹⁰ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

- 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 azetidinilo;
- 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 azetidinilo o pirrolodinilo;
- 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 1,1-dióxido-2,3-dihidrotiofenilo;
- 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;

Q² es:



en el que:



R¹¹ es H;

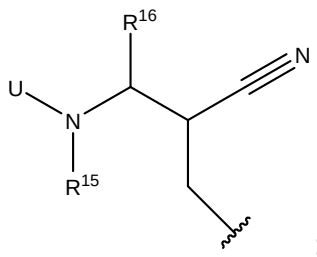
R¹² es H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R^{12a} es H; y

R¹³ y R¹⁴ son cada uno H;

o R¹¹ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R¹², R^{12a}, y R¹³ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidinilo opcionalmente sustituido;

Q³ es:



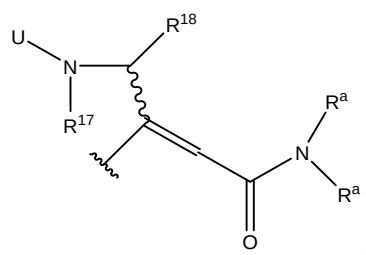
en el que:

 indica el punto de unión;

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:

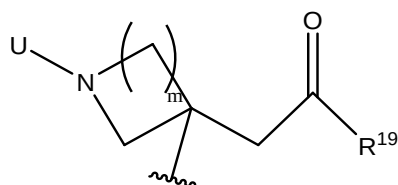
 indica el punto de unión;

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:



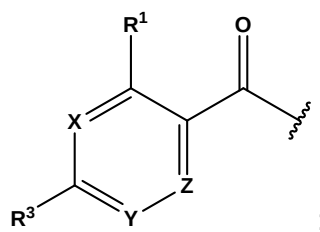
en el que:

 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 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, 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;

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

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

59. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 58, en la que:
 - X es N;
 - Y es N; y
 - Z es CR^5 ;
 - 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.
60. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 58, en la que:
 - X es CR^2 ;
 - Y es CR^4 ; y
 - Z es CR^5 ;
 - 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 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.
61. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 58, en la que:
 - X es CR^2 ;
 - Y es N; y
 - Z es CR^5 ;
 - o 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.
62. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 58, en la que:
 - X es N;
 - Y es CR^4 ; y
 - Z es CR^5 ;
 - o R^3 tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo o cicloalquenilo

C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o un heterociclilo o heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido.

63. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 58, en la que:
X es N;
Y es CR⁴; y
Z es N.
64. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 58, en la que:
X es CR²;
Y es CR⁴; y
Z es N.
65. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 58-64, en la que:
en R¹:
los sustituyentes opcionales del -O-(cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido) son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano e hidroxi; 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;
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, hidroxi y -NH₂, o 1-5 átomos de deuterio;
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;
en R³:
los sustituyentes opcionales del cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido son 1-3 sustituyentes seleccionados de hidroxi, 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;

o cuando R³ tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y forman un cicloalquilo o cicloalquenilo 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 cicloalquenilo C₃-C₈ se pueden reemplazar con el grupo =O;

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;

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

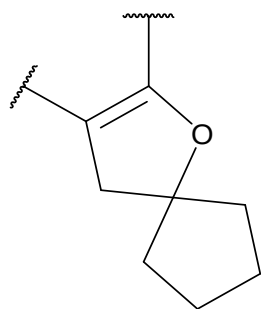
los sustituyentes opcionales del alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₆ opcionalmente sustituido son 1-5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxilo, -O-(alquilo C₁-C₆) y cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, en el que los sustituyentes opcionales del cicloalquilo C₃-C₆ son 1-3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

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

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.

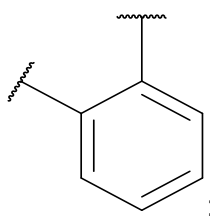
66. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 58-65, en la que:

el heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido formado por R¹conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestra unido es

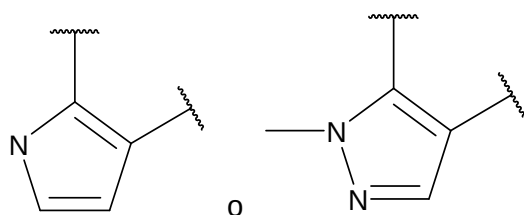


en el que el enlace doble mostrado es entre el carbono portador del grupo R^1 y X;

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



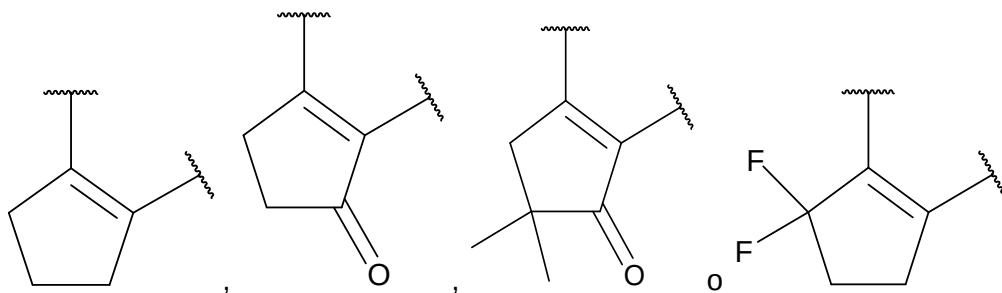
el heterociclenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido formado por R^3 tomado conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestra unido y Y es



, en el que el enlace doble carbono-

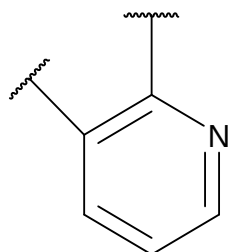
carbono mostrado entre los dos carbonos portadores de los grupos  es entre el carbono portador del grupo R^3 y Y;

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



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

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.

67. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 58-66, 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),

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

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 ;

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

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

el cicloalquilo C_3 - C_8 opcionalmente sustituido es ciclohexilo;

en R^2 :

el alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido es metilo; y

en R^3 :

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;

el cicloalquenilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido es ciclopentenilo;

el arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido es fenilo;

el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido es metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, hidroxipropanilo, fluoroopropanilo, metoxipropanilo, difluoroetilo, difluoropropilo, (metilciclopropil)metilo, perfluoroetilo o ciclopropildifluorometilo;

el alquenilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido es 2-metilprop-1-en-1-ilo;

el NR_2 es -N(H)(ciclopentilo), -N(H)(metilo), -N(metilo)(etilo), -N(metilo)(isopropilo), -N(etilo)₂ o -N(metilo)(trifluoroetilo);

el -N(R)(cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido) es N(metilo)(ciclopropilo);

el -S-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido) es metiltiol;

el -O-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido) es trifluoroetoxi o metoxi;

el -O-(cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido) es ciclopentiloxi o ciclopropiloxi;
y

el heterociclilo o hetrociclenilo de cuatro a seis miembros opcionalmente sustituido es tetrahidrofuranilo, 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, azetidínilo, azetidín-1-ilo, fluoroazetidínilo, 3-fluoroazetidín-1-ilo, difluoroazetidínilo o 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo;

en R^5 :

el alquilo C_1-C_6 es metilo;

el NR_2 es $-NH_2$; y

el -N(R)-C(=O)-(alquilo C_1-C_6) es -N(H)-C(=O)-CH₃.

68. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 58-67, en la que Q es Q¹.
69. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 58, en la que:

el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de R^7 es metilo, etilo, isopropilo, metoximetilo, ciclopropilmetilo, ciclopropiloximetilo, tolilo, $-CH(CH_3)-OCH_3$, difluoroetilo, fenoximetilo, $-CH_2-C(=O)-N(CH_3)_2$ o *terc*-butoximetilo, difluorometoximetilo;

el cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido de R^7 es ciclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, $-CH_2-S-CH_3$, difluorociclohexilo;

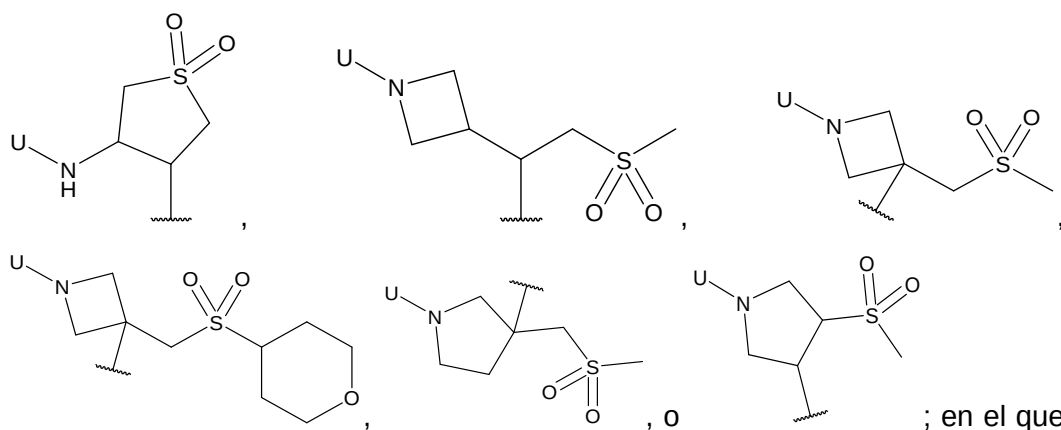
el heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido de R^7 es tetrahidropiranilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

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

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

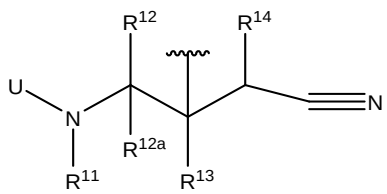
el heterociclilo de cinco a seis miembros opcionalmente de R^{10} es tetrahidropiranilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo;

o en el que Q^1 es:



en cada estructura  indica el punto de unión.

70. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 58-67, en la que Q es Q^2 .
71. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 70, en la que Q^2 es



en el que R^{21} es H o alquilo C_1-C_6 ; en el que  indica el punto de unión.

72. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 58-67, en la que Q es Q^3 .

73. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 72, en la que:
el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R¹⁶ es metilo; y
el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido de R¹⁶ es ciclopropilo.
74. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 58-67, en la que Q es Q⁴.
75. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 74, en la que:
el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R¹⁸ es metilo; y
el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido es metilo.
76. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 58-67, en la que Q es Q⁵.
77. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 76, en la que:
el alquilo C₁-C₆ de R¹⁹ es metilo; y
el -O-(alquilo C₁-C₆) de R¹⁹ es metoxi.
78. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-42 y 51-53, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
79. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 78, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
80. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 79, o una sal 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.