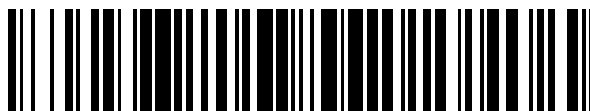


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 829**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 473/16 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2011 E 11724168 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2576541**

54 Título: **Derivados de aminopirimidina como moduladores de la LRRK2**

30 Prioridad:

04.05.2011 US 201161482455 P

04.06.2010 US 351530 P

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

19.07.2016

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BAKER-GLENN, CHARLES;
BURDICK, DANIEL JON;
CHAMBERS, MARK;
CHAN, BRYAN K.;
CHEN, HUIFEN;
ESTRADA, ANTHONY;
GUNZNER, JANET L.;
SHORE, DANIEL;
SWEENEY, ZACHARY KEVIN;
WANG, SHUMEI y
ZHAO, GUILING

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 577 829 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminopirimidina como moduladores de la LRRK2

5 Campo de la invención

La presente invención pertenece a compuestos que modulan la función de la LRRK2 y son útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la LRRK2 tales como la enfermedad de Parkinson.

10 Antecedentes de la invención

Las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Huntington afectan a millones de individuos. La enfermedad de Parkinson es un trastorno crónico y progresivo del sistema motor que afecta aproximadamente a una de cada 1000 personas, siendo la enfermedad de Parkinson hereditaria la que abarca del 5 al 10 % de todos los pacientes. La enfermedad de Parkinson está causada por una pérdida progresiva de neuronas de dopamina del cerebro medio, dejando a los pacientes con una capacidad deteriorada para dirigir y controlar sus movimientos. Los síntomas primarios de la enfermedad de Parkinson son temblores, rigidez, lentitud de los movimientos y equilibrio deteriorado. Muchos pacientes de la enfermedad de Parkinson experimentan además otros síntomas tales como cambios emocionales, pérdida de memoria, problemas de habla y trastornos del sueño.

El gen que codifica la proteína quinasa 2 rica en repeticiones leucina (LRRK2) se ha identificado asociada a la enfermedad de Parkinson hereditaria (Paisan-Ruiz y col., *Neuron*, vol. 44(4), pp. 595-600, 2004; Zimprich y col., *Neuron*, vol. 44(4), 601-607, 2004). Los estudios realizados "in vitro" indican que la mutación asociada a la enfermedad de Parkinson da lugar a una mayor actividad de la quinasa LRRK2 y una tasa de hidrólisis disminuida de la GTP si se compara con el tipo silvestre (Guo y col., *Experimental Cell. Research*, vol. 313(16), pp. 3658-3670, 2007). Se han utilizado anticuerpos anti-LRRK2 para marcar los cuerpos de Lewy del tronco encefálico asociados a la enfermedad de Parkinson y anticuerpos corticales asociados a la demencia de cuerpos de Lewy, lo cual sugiere que la LRRK2 puede jugar un papel importante en la formación de cuerpos de Lewy y en la patogénesis asociada a estas enfermedades (Zhou y col., *Molecular Degeneration* 1, 17, 2006, doi:10.1186/1750-1326-1-17). Se ha identificado también la LRRK2 como gen potencialmente asociado a una mayor susceptibilidad para la enfermedad de Crohn y susceptibilidad para la lepra (Zhang y col., *New England J. Med.*, vol. 361, pp. 2609-2618, 2009).

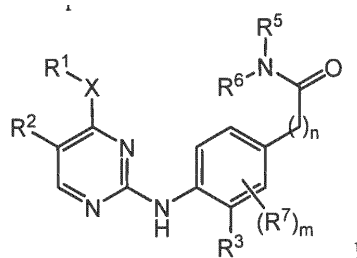
Se ha asociado también la LRRK2 con la transición de un deterioro cognitivo moderado a la enfermedad de Alzheimer (documento WO 2007/149789); la discinesia inducida por L-dopa (Hurley y col., *Eur. J. Neurosci.*, vol. 26, pp. 171-177, 2007); los trastornos del SNC asociados a la diferenciación de neuronas progenitoras (Milosevic y col., *Neurodegen.*, vol. 4, p. 25, 2009); los cánceres tales como cáncer de riñón, de mama, de próstata, de sangre y de pulmón y la leucemia mielógena aguda (documento WO 2011/038572); los carcinomas de papilas renales y de tiroides (Looyenga y col., www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1012500108); el mieloma múltiple (Chapman y col., *Nature*, vol. 471, pp. 467-472, 2011); la esclerosis lateral amiotrófica (Shtilbans y col., *La esclerosis lateral amiotrófica "Early Online"* pp. 1-7, 2011); la artritis reumatoide (Nakamura y col., *DNA Res.*, vol. 13(4), pp. 169-183, 2006); y la espondilitis anquilosante (Danoy y col., *PLoS Genetics*, vol. 6(12), e1001195, pp. 1-5, 2010).

En consecuencia, los compuestos y las composiciones eficaces para modular la actividad de la LRRK2 pueden proporcionar un tratamiento para las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson y la demencia de cuerpos de Lewy, para trastornos del SNC tales como la enfermedad de Alzheimer y la discinesia inducida por L-dopa, para cánceres tales como cáncer de riñón, de mama, de próstata, de sangre, papilar y de pulmón, la leucemia mielógena aguda y el mieloma múltiple y para enfermedades inflamatorias tales como la lepra, la enfermedad de Crohn, la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Particularmente, hay una necesidad de compuestos que tengan afinidad con la LRRK2 que sean selectivos de la LRRK2 por encima de otras quinasas, tales como JAK2 y que puedan proporcionar fármacos eficaces para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson.

El documento WO2009158348 describe métodos para tratar o suprimir trastornos de estrés oxidativo incluyendo enfermedades mitocondriales, trastornos del procesamiento de energía deteriorado, trastornos neurodegenerativos y enfermedades del envejecimiento, así como compuestos útiles en los métodos.

Sumario de la invención

60 La invención proporciona compuestos de fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

5 m es de 0 a 3;

X es: $-NR^a$; R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 R^1 es: alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxialqueno C_{2-6} ; aminoalquilo C_{1-6} ; alquilsulfonyl C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6} ;

15 o R^1 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C_{1-6} ;

20 R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquino C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6} ; acetilo; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6} ;

25 R^3 es: $-OR^4$; halo; ciano; alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6} ;

30 R^4 es: alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o halo; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} o halógeno; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6} ;

35 R^5 es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;

n es 0 o 1;

40 R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; aminoalquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; heterociclilo; o heterocicilalquilo C_{1-6} ; en el que cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicilalquilo C_{1-6} pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-6} ; halo; nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilsulfonyl C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros;

45 o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)n y que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-6} ; halo, nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilsulfonyl C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros; y

50 R^7 es: halo; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; o haloalcoxi C_{1-6} .

Adicionalmente, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o tautómeros correspondientes así como sus solvatos de los compuestos de fórmula I.

55 La invención además proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos para usar los compuestos y métodos para preparar los compuestos.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 5 A menos que se indique otra cosa, los términos siguientes usados en la presente solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Nótese que, cuando se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “uno”, “una” y “el/la” incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.
- 10 “Acetilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa el grupo $-C=O-CH_3$.
- “Alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa el resto hidrocarburo saturado monovalente lineal o ramificado, que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno y que tiene de uno a doce átomos de carbono. “Alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C_{1-6} . Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.
- 15 “Alquenilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de dos a seis átomos de carbono, es decir, alquenilo C_{2-6} que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo etenilo, propenilo y similares.
- “Alquinilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de dos a seis átomos de carbono, es decir, alquinilo C_{2-6} que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo etinilo, propinilo y similares.
- 25 “Alquilenilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.
- 30 “Alcoxi” y “alquiloxi”, solos o en combinación con otros grupos, pueden utilizarse intercambiamente y significan un resto de fórmula $-OR$, en la que R es un resto alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.
- “Alcoxialquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula $Ra-O-Rb-$, donde Ra es alquilo y Rb es alquilenilo como se define en el presente documento, por ejemplo alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} . Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen, a modo de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.
- 35 “Alcoxialcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-O-R-R'$ en la que R es alquilenilo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- 40 “Alquilcarbonilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula $-C(O)-R$, en la que R es alquilo como se define en el presente documento, por ejemplo alquil C_{1-6} -carbonilo.
- 45 “Alcoxicarbonilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-C(O)-R$, en la que R es alcoxi ya definido antes, por ejemplo alcoxi C_{1-6} -carbonilo.
- “Alquilcarbonilalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-R-C(O)-R'$ en la que R es alquilenilo y R' es alquilo como se define en el presente documento, por ejemplo alquil C_{1-6} -carbonilalquilo C_{1-6} .
- 50 “Alcoxicarbonilalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-R-C(O)-R'$ en la que R es alquilenilo y R' es alcoxi como se define en el presente documento, por ejemplo alcoxi C_{1-6} -carbonilalquilo C_{1-6} .
- “Alcoxicarbonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-O-R-C(O)-R'$ en la que R es alquilenilo y R' es alcoxi como se define en el presente documento, por ejemplo alcoxi C_{1-6} -carbonilalcoxi C_{1-6} .
- 55 “Hidroxicarbonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-O-R-C(O)-OH$ en la que R es alquilenilo como se define en el presente documento, por ejemplo alcoxi C_{1-6} -carbonil-OH.
- 60 “Alquilaminocarbonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-O-R-C(O)-NHR'$, en la que R es alquilenilo y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- “Dialquilaminocarbonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-O-R-C(O)-NR'R''$ en la que R es alquilenilo y R' y R'' son alquilo como se define en el presente documento.
- 65 “Alquilaminoalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-O-R-NHR'$ en la que R es

alquileo y R' es alquilo como se define en el presente documento.

5 "Dialquilaminoalcoxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -O-R-NR'R' en la que R es alquileo y R' y R" son alquilo como se define en el presente documento.

"Alquilsulfonilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -SO₂-R, en la que R es alquilo como se define en el presente documento, por ejemplo alquilsulfonilo C₁₋₆.

10 "Alquil-heterociclilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula alquil C₁₋₆-R, en la que R es heterociclilo como se define en el presente documento, por ejemplo alquil C₁₋₆-heterociclilo.

"Alquilsulfonilalquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -R'-SO₂-R" donde R' es alquileo y R" es alquilo como se define en el presente documento, por ejemplo alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

15 "Alquilsulfonilalcoxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -O-R-SO₂-R' en la que R es alquileo y R' es alquilo como se define en el presente documento.

20 "Amino", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -NRR' en la que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento. "Amino" incluye de esta manera "alquilamino" (donde uno de R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y "dialquilamino" (donde R y R' son ambos alquilo).

"Aminocarbonilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -C(O)-R en la que R es amino como se define en el presente documento.

25 "Alcoxi-amino", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -NR-OR' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo como se define en el presente documento.

30 "Alquilsulfanilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -SR en la que R es alquilo como se define en el presente documento.

35 "Aminoalquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo -R-R' en el que R' es amino y R es alquileo como se define en el presente documento, por ejemplo aminoalquilo C₁₋₆. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. El resto amino de "aminoalquilo" puede estar sustituido una o dos veces con alquilo para proporcionar "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo", respectivamente. "Alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares. "Dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo y similares.

40 "Aminoalcoxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo -OR-R' en el que R' es amino y R es alquileo como se define en el presente documento.

45 "Alquilsulfonilamido", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -NR'SO₂-R en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

"Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -R-O-C(O)-NR'R" en la que R es alquileo y R', R" cada uno independientemente es hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento.

50 "Alquinilalcoxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -O-R-R' en la que R es alquileo y R' es alquinilo como se define en el presente documento.

55 "Arilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Lo ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.

60 "Arilalquilo" y "Aralquilo", solos o en combinación con otros grupos, pueden utilizarse intercambiamente y significan un radical -R^aR^b donde R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo como se define en el presente documento; por ejemplo, fenilalquilos tales como bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de arilalquilo.

65 "Arilsulfonilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -SO₂-R en la que R es arilo

como se define en el presente documento.

“Arioxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -O-R en la que R es arilo como se define en el presente documento.

5 “Aralquiloxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -O-R-R’ en la que R es alquileo y R’ es arilo como se define en el presente documento.

10 “Carboxi” o “hidroxicarbonilo”, solo o en combinación con otros grupos, pueden usarse intercambiamente, significa un grupo de fórmula -C(O)-OH.

“Cianoalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -R’-R”, donde R’ es alquileo como se define en el presente documento y R” es ciano o nitrilo.

15 “Cicloalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos mono- o bicíclicos, por ejemplo cicloalquilo C₃₋₆. Los cicloalquilos particulares están sin sustituir o sustituidos con alquilo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. A menos que se defina de otro modo, el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados (cicloalquilenilos) de los mismos.

20 “Cicloalquilalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -R’-R”, donde R’ es alquileo y R” es cicloalquilo como se define en el presente documento, por ejemplo cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.

25 “Cicloalquilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -O-R-R’ en la que R es alquileo y R’ es cicloalquilo como se define en el presente documento.

30 “Cicloalquilcarbonilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -C(O)-R, en la que R es cicloalquilo como se define en el presente documento, por ejemplo cicloalquil C₃₋₆-carbonilo.

35 “Heteroarilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, los demás átomos del anillo siendo C, entendiéndose que el punto de unión del resto heteroarilo estará en el anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares opcionalmente sustituidos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

45 “Heteroarilalquilo” o “heteroaralquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -R-R’ en la que R es alquileo y R’ es heteroarilo como se define en el presente documento.

50 “Heteroarilsulfonilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -SO₂-R en la que R es heteroarilo como se define en el presente documento.

“Heteroariloxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -O-R en la que R es heteroarilo como se define en el presente documento.

55 “Heteroaralquiloxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -O-R-R’ en la que R es alquileo y R’ es heteroarilo como se define en el presente documento.

Los términos “halo”, “halógeno” y “haluro”, solos o en combinación con otros grupos, que pueden usarse intercambiamente, se refieren a un sustituyente fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

60 “Haloalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado por halógenos iguales o diferentes, por ejemplo haloalquilo C₁₋₆. Es particular fluoroalquilo C₁₋₆. Los haloalquilos ejemplares incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, perfluoroalquilo (por ejemplo -CF₃) y similares.

65 “Haloalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -OR, en la que R es un resto haloalquilo como se define en el presente documento, por ejemplo haloalcoxi C₁₋₆. Un haloalcoxi ejemplar es

difluorometoxi.

“Heterocicloamino”, solo o en combinación con otros grupos, significa un anillo saturado en el que por lo menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los demás átomos del anillo forman un grupo alquileo.

“Heterociclilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto saturado monovalente, que consiste en uno a tres anillos e incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepinilo, pirrolidinilo, azetidino, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y similares opcionalmente sustituidos. Tales heterociclicos pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento. Son especiales el morfolinilo, piperidinilo, octahidro-pirido[1,2-a]pirazinilo, azetidino, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, [1,4]oxazepanilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]-heptilo, (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo, pirimidinilo y oxetan-3-ilo. Son específicos el morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, azetidino-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo, (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo, pirimidin-5-ilo y oxetan-3-ilo.

“Heterociclilalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -R-R' en la que R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en el presente documento, por ejemplo heterociclilalquilo C₁₋₆.

“Heterocicliloxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -OR en la que R es heterociclilo como se define en el presente documento.

“Heterociclilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -OR-R' en la que R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en el presente documento.

“Hidroxi”, solo o en combinación con otros grupos significa un grupo -OH.

“Hidroxi-alcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -OR en la que R es hidroxi-alquileo como se define en el presente documento.

“Hidroxi-alquilamino”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -NR-R' en la que R es hidrógeno o alquileo y R' es hidroxi-alquileo como se define en el presente documento.

“Hidroxi-alquilamino-alquileo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de fórmula -R-NR'-R" en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquileo y R" es hidroxi-alquileo como se define en el presente documento.

“Hidroxicarbonilalquileo” o “carboxialquileo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -R-(CO)-OH donde R es alquileo como se define en el presente documento.

“Hidroxicarbonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -O-R-C(O)-OH en la que R es alquileo como se define en el presente documento.

“Hidroxi-alquiloxi-carbonilalquileo” o “hidroxi-alcoxi-carbonilalquileo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula -R-C(O)-O-R-OH en la que cada R es alquileo y puede ser igual o diferente.

“Hidroxi-alquileo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquileo como se define en el presente documento, sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que un mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo, por ejemplo hidroxi-alquileo C₁₋₆. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxilo-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

“Hidroxicicloalquileo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto cicloalquileo como se define en el presente documento en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno del resto cicloalquileo se han reemplazado por un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-, 3- o 4-hidroxociclohexilo y similares.

“Alcoxi hidroxi-alquileo” e “hidroxilo alcoxialquileo”, solos o en combinación con otros grupos, que pueden utilizarse intercambiablemente, significan un alquileo como se define en el presente documento que está sustituido al menos una vez con hidroxilo y al menos una vez con alcoxi. “Alcoxi hidroxi-alquileo” e “hidroxilo alcoxialquileo” abarcan de esta manera, por ejemplo, 2-hidroxilo-3-metoxi-propan-1-ilo y similares.

“Urea” o “ureido”, solos o en combinación con otros grupos, significan un grupo de fórmula -NR'-C(O)-NR"R" en la que R', R" y R" cada uno independientemente son hidrógeno o alquileo.

“Carbamato”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-O-C(O)-NR'R''$ en la que R' y R'' cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo.

5 “Carboxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-O-C(O)-OH$. “Sulfonamido”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de fórmula $-SO_2-NR'R''$ en la que R' , R'' y R''' cada uno independientemente son hidrógeno o alquilo.

10 “Opcionalmente sustituido” cuando se usa en asociación con un resto “arilo”, fenilo”, “heteroarilo” “cicloalquilo” o “heterociclilo” significa que tal resto puede estar sin sustituir (es decir, todas las valencias abiertas están ocupadas por un átomo de hidrógeno) o sustituido con grupos específicos como se relata en el presente documento.

15 “Grupo saliente” significa un grupo que tiene el significado asociado convencionalmente a él en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilsulfonilo, tales como metansulfonilo, etansulfonilo, tiometilo, bencensulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo y similares.

20 “Modulador” significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, agonista, antagonista y similares, como se define en el presente documento.

“Nitrilo” o “ciano”, solos o en combinación con otros grupos significan un grupo $-C=N$.

25 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia descritos posteriormente pueden pero no necesitan ocurrir y que la descripción incluye ejemplos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurren y ejemplos en los que no.

“Enfermedad” y “estado patológico” significan cualquier enfermedad, afección, síntoma, trastorno o indicación.

30 “Disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte” significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción descritas en relación con la misma, incluyendo por ejemplo benceno, tolueno, acetoniitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se indique lo contrario, los disolventes empleados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

35 “Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para preparar una composición farmacéutica (es decir, una composición) que es segura en general, no tóxica, no es indeseable en sentido biológico ni en ningún otro sentido e incluye que sea aceptable para el uso tanto veterinario como farmacéutico humano.

40 Las “sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significan sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en el presente documento y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental.

45 Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) o las formas cristalinas (polimoros) como se define en el presente documento, de la misma sal de adición de ácido.

50 Los ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos incluyen, pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares. Se prefieren el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético y el ácido clorhídrico.

55 Las frases “vehículo farmacéuticamente aceptable” y “sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable” se refieren a vehículos y sustancias auxiliares tales como diluyentes o excipientes que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación.

60 La frase “composición farmacéutica” o denominada “composición” abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto obtenido directa o indirectamente por combinación de los ingredientes especificados en cantidades especificadas. Preferentemente abarca un producto que contiene uno o más ingredientes activos y un vehículo opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto obtenido directa o indirectamente por combinación, complejación o agregación de dos o más ingredientes o por disociación de uno o más ingredientes o por otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes.

65 “Grupo protector” o “grupo de protección” significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que puede llevarse a cabo una reacción química de modo selectivo en otro sitio reactivo no protegido en el sentido asociado convencionalmente a estos términos en química sintética. Ciertos

procesos de la presente invención se basan en la intervención de grupos protectores para bloquear átomos de nitrógeno y/u oxígeno reactivos, que están presentes en los compuestos reactivos. Por ejemplo, las frases “grupo protector de amino” y “grupo protector de nitrógeno” se emplean intercambiamente y significan los grupos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis.

5 Los ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a: trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la materia sabrá cómo elegir un grupo por su facilidad de eliminación y por su capacidad de resistir las reacciones posteriores.

10 “Solvatos” significan formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a incluir una proporción molar fija de moléculas de disolvente en su estado sólido cristalino, formando de esta manera un solvato. Si el disolvente es agua el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es un alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular de H₂O, tal combinación siendo capaz de formar uno o más hidratos.

15 La “enfermedad de Parkinson” significa un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que deteriora las capacidades motoras, el habla y/o la función cognitiva. Los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden incluir, por ejemplo, rigidez muscular, temblores, lentitud de movimiento físico (bradiquinesia) y pérdida del movimiento físico (aquinesia).

20 La “enfermedad de cuerpos de Lewy” también llamada “demencia de cuerpos de Lewy”, “enfermedad difusa de cuerpos de Lewy”, “enfermedad de cuerpos de Lewy corticales”, significa un trastorno neurodegenerativo caracterizado anatómicamente por la presencia de cuerpos de Lewy en el cerebro.

25 “Sujeto” significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro del grupo de la clase mammalia que incluye, pero no se limita a, humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de monos y simios; animales de interés ganadero, tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, por ejemplo ratas, ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a: aves y similares. El término “sujeto” no denota una edad ni sexo particulares.

35 El término “concentración inhibidora semimáxima” (IC₅₀) denota la concentración de un compuesto particular requerida para obtener una inhibición del 50 % de un proceso biológico *in vitro*. Los valores IC₅₀ pueden convertirse logarítmicamente en valores pIC₅₀ (-log IC₅₀), en los que los valores más altos indican potencias exponencialmente mayores. El valor IC₅₀ no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo de las concentraciones empleadas. El valor IC₅₀ puede convertirse en una constante de inhibición absoluta (K_i) usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). El término “constante de inhibición” (K_i) denota la afinidad de fijación absoluta de un inhibidor particular a un receptor. Se mide efectuando ensayos de competición de unión y es igual a la concentración donde un inhibidor particular ocuparía el 50 % de los receptores si el ligando competidor (por ejemplo un radioligando) no está presente. Los valores K_i pueden convertirse logarítmicamente en valores pK_i (-log K_i), en los que valores más altos indican potencias exponencialmente mayores.

45 La “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para efectuar tal tratamiento del estado patológico. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, estado patológico a tratar, la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del médico facultativo o del veterinario que atiende al paciente o del veterinario y de otros factores.

50 Las frases “como se define en el presente documento” y “como se describe en el presente documento” cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferidas, más preferidas y aún más preferidas, si las hubiera.

55 El término “tetrahidrofuranylalquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, significa un tetrahidrofuranyl unido a través de un alquilo como se define en el presente documento.

60 El término “tetrahidropiranylalquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, significa un tetrahidropiranyl unido a través de un alquilo como se define en el presente documento.

65 El término “oxetanilalquilo C₁₋₆”, solo o en combinación con otros grupos, significa un oxetanil unido a través de un alquilo como se define en el presente documento.

La “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para efectuar tal tratamiento del estado patológico. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, estado patológico a tratar, la gravedad de la

enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del médico facultativo o del veterinario que atiende al paciente o del veterinario y de otros factores.

5 Las frases “aquellos definidos anteriormente” y “aquellos definidos en el presente documento” cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones particulares, si las hay.

10 “Tratar” o “tratamiento” de un estado patológico incluye, entre otros, inhibir el estado patológico, es decir, interrumpir el desarrollo del estado patológico o sus síntomas clínicos y/o aliviar el estado patológico, es decir, causar la regresión temporal o permanente del estado patológico o sus síntomas clínicos.

15 Los términos “tratar”, “poner en contacto” y “hacer reaccionar” referidos a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones adecuadas para obtener el producto indicado y/o deseado. Se apreciará que la reacción que permite obtener el producto indicado y/o deseado puede no ser necesariamente el resultado directo de la combinación de los dos reactivos que se añaden inicialmente, es decir, puede haber uno o más compuestos intermedios que se producen en la mezcla y que después darán lugar a la formación del producto indicado y/o deseado.

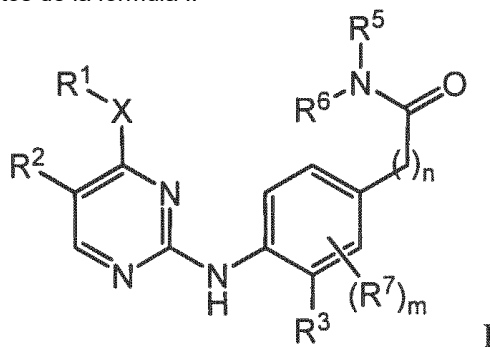
20 Nomenclatura y estructuras

En general, la nomenclatura y los nombres químicos usados en la presente solicitud se basan en el programa ChemBioOffice™ de CambridgeSoft™. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno de las estructuras en cuestión indica la presencia de un átomo de hidrógeno, a menos que se indique otra cosa. Si un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno se representa en una valencia abierta en el átomo de nitrógeno y se indican variables de tipo Ra, Rb o Rc en el anillo heteroarilo, entonces tales variables pueden estar unidas o fijadas a la valencia abierta del nitrógeno. Si la estructura tiene un centro quiral, pero no se representa una estereoquímica específica para tal centro quiral, entonces los dos enantiómeros asociados al centro quiral están comprendidos dentro de dicha estructura. Si una estructura representada puede existir en múltiples formas tautómeras, todos los tautómeros estarán comprendidos en la estructura. Los átomos representados en las estructuras en el presente documento se destinan a abarcar todos los isótopos de origen natural de tales átomos. De esta manera, por ejemplo, los átomos de hidrógeno representados en el presente documento incluyen también deuterio y tritio y los átomos de carbono incluyen también a los isótopos C13 y C14.

35 Todas las patentes y publicaciones identificadas en el presente documento se incorporan en el presente documento en su totalidad como referencias.

Compuestos de la invención

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



40

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

45 m es de 0 a 3;
 X es: -NR^a-; R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialqueno C₂₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahydrofuranilo; tetrahydrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetanol; u oxetanalquilo C₁₋₆;
 50 o R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C₁₋₆;
 R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahydrofuranilo; tetrahydrofuranilalquilo

- C₁₋₆; acetilo; oxetaniilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;
 R³ es: -OR⁴; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetaniilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;
 5 R⁴ es: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆ o halógeno; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetaniilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;
 R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;
 n es 0 o 1;
 10 R⁶ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterociclilalquilo C₁₋₆; en el que cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterociclilalquilo C₁₋₆ pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros;
 15 o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)n y que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₆; halo, nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros; y
 20 R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; o haloalcoxi C₁₋₆.
- 25 La invención proporciona compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- m es 0 o 1,
 X es: -NR^a-, en el que R^a es hidrógeno;
 30 R¹ es: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C₁₋₆; tetrahidropiranilo; tetrahidropiranilalquilo C₁₋₆;
 o R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O y N;
 35 R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con acetilo;
 R³ es: -OR⁴; halo; alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆;
 R⁴ es: hidrógeno, alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆;
 40 R⁵ es: hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
 n es 0 o 1;
 R⁶ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterociclilalquilo C₁₋₆; tales cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₆ están en cada caso opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos elegidos independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo y nitrilo;
 45 o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O y N y que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₆; halógeno, nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-heterociclilo, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros; y
 50 R⁷ es: halo o alcoxi C₁₋₆.

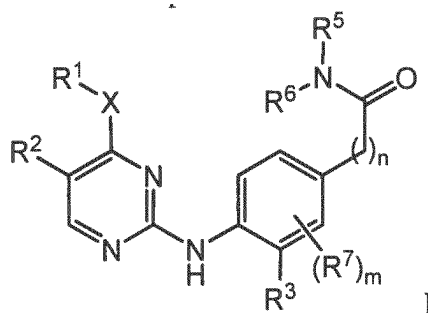
- 55 La invención proporciona compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- m es 0 o 1,
 X es -NH-;
 R¹ es alquilo C₁₋₆;
 R² es halo; ciano o haloalquilo C₁₋₆;
 60 R³ es -OR⁴ o halo;
 R⁴ es alquilo C₁₋₆;
 R⁵ es: hidrógeno;
 n es 0;
 R⁶ es alquilo C₁₋₆;
 65 o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino; y
 R⁷ es halo o alcoxi C₁₋₆.

La invención proporciona compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 5 m es 0 o 1,
 X es -NH-;
 R¹ es metilo o etilo;
 R² es Cl, CN o trifluormetilo;
 R³ es Cl, metoxi, etoxi o isopropoxi;
 R⁵ es hidrógeno;
 10 n es 0;
 R⁶ es terc-butilo;
 o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino; y
 R⁷ es F o metoxi.

15 La invención proporciona además compuestos de fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 20 m es de 0 a 3;
 X es: -NR^a-; R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 25 R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialqueno C₂₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahydrofurano; tetrahydrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetanalquilo C₁₋₆;
- 30 o R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C₁₋₆;
- 35 R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahydrofurano; tetrahydrofuranilalquilo C₁₋₆; acetilo; oxetano; u oxetanalquilo C₁₋₆;
- 40 R³ es: -OR⁴; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahydrofurano; tetrahydrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetanalquilo C₁₋₆;
- 45 R⁴ es: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆ o halógeno; tetrahydrofurano; tetrahydrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetanalquilo C₁₋₆;
- 50 R⁵ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;
- n es 0 o 1;
- 55 R⁶ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterocicilo; o heterocicilalquilo C₁₋₆; en el que cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicilo y heterocicilalquilo C₁₋₆ pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonyl C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterocicilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que

están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros;

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)n y que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxialquilo C₁₋₆; halo, nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclico; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros; y

R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; o haloalcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 0.

En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 1.

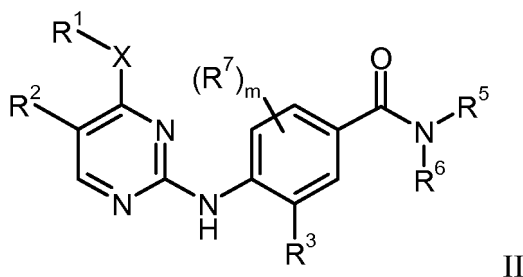
En ciertas realizaciones de fórmula I, R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S y que puede estar opcionalmente sustituido con oxo, halo o alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un resto piperidinilo, piperidinilo u oxazoladinonilo.

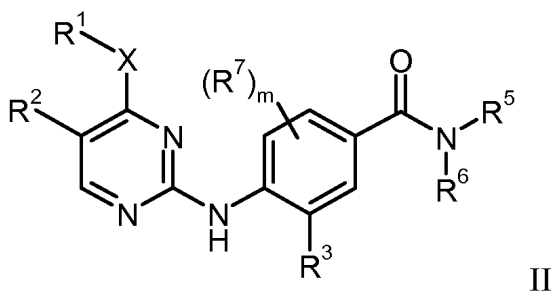
En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es acetilo.

En ciertas realizaciones los compuestos objeto son de fórmula II:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X, m, R¹, R², R³, R⁵ y R⁷ tienen los significados definidos en la fórmula I.

En ciertas realizaciones los compuestos de objeto son de fórmula II:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

m es de 0 a 3;

X es: -NR^a-; R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialqueno C₂₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahydrofuranilo; tetrahydrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;

R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el

- que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;
- R³ es: -OR⁴; halo; ciano; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo;
- 5 tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;
- R⁴ es: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆ o halógeno; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;
- 10 R⁵ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;
- R⁶ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterocicilalquilo C₁₋₆; en el que cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterocicilalquilo C₁₋₆ pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; hidroxi; hidroxialquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆;
- 15 cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros;
- o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)_n y que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; hidroxi; hidroxialquilo C₁₋₆; halo, nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros; y
- 20 R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; o haloalcoxi C₁₋₆.
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, m es de 0 a 2.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, m es 0 o 1.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, m es 0.
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, m es 1.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, X es -NR^a.
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, X es -NH-.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^a es hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^a es alquilo C₁₋₆.
- 40 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.
- 45 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetanalquilo C₁₋₆.
- 50 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; o alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 55 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es haloalquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 60 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es aminoalquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.
- 65 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo

C₁₋₆.

- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es tetrahidrofuranilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es tetrahidrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetanilo.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es u oxetanalquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilmetilo.
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilmetilo.
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopentilmetilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilmetilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; o isobutilo.
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es metilo o etilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es metilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es etilo.
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; o ciclopropiletilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: ciclopentilo; ciclohexilo; o ciclopentilmetilo.
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆.
- 40 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; ciano; alquinilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; ciano; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 45 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es: halo; haloalquilo C₁₋₆; o ciano.
- 50 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es: halo; o haloalquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es halo.
- 55 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es haloalcoxi C₁₋₆.
- 60 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es haloalquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es cicloalquilo C₃₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 65 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R² es tetrahidrofuranilo.

- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es oxetaniilo.
- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es oxetanalquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es halo, trifluormetilo o ciano.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es cloro, trifluormetilo o ciano.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es fluoro, cloro o bromo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es cloro.
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es fluoro.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es bromo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es trifluormetilo.
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es metoxi.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es ciano.
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es alquiniilo C_{2-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es alqueniilo C_{2-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es $-OR^4$.
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: alquilo C_{1-6} ; o haloalquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: halo; u $-OR^4$.
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; cicloalquiloxi C_{3-6} ; o cicloalquil C_{3-6} -alquiloxi C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: alcoxi C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; cicloalquiloxi C_{3-6} ; o cicloalquil C_{3-6} -alquiloxi C_{1-6} .
- 40 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; o haloalcoxi C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; o haloalcoxi C_{1-6} .
- 45 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: metoxi; halo; trifluormetoxi; difluormetoxi; 2-haloetoxi o 2,2,2-trihaloetoxi.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: metoxi; o halo.
- 50 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: metoxi; cloro; o flúor.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es metoxi.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es cloro.
- 55 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es fluoro.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: alcoxi C_{1-6} ; ciano; o haloalcoxi C_{1-6} .
- 60 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: alcoxi C_{1-6} ; o haloalcoxi C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es alcoxi C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es metoxi.
- 65 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es ciano.

- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es cicloalquilo C_{3-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} .
- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es tetrahidrofuranilo. En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es oxetanilo.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es oxetanalquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es: alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} .
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; o cicloalquilo C_{3-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es halo-alquilo C_{1-6} .
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es cicloalquilo C_{3-6} .
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es tetrahidrofuranilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-6} .
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es oxetanilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es u oxetanalquilo C_{1-6} .
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es: metilo; etilo; isopropilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; 2-halo-etilo; o 2,2,2-trihaloetilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es metilo.
- 40 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 es hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 es alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 es metilo.
- 45 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 es etilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es hidrógeno.
- 50 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es hidroxialquilo C_{1-6} .
- 55 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es aminoalquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-6} ; halo; nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.
- 60 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxil; hidroxil-alquilo C_{1-6} ; halo; nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos
- 65

de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.

En las realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R⁶ es heterociclilo, tal heterociclo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; morfolino; tiomorfolino; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

En las realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R⁶ es heterociclilo, tal heterociclo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; o morfolino; cada uno puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento, es decir, tal heterociclo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.

En las realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R⁶ es heterociclilo-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; morfolino; tiomorfolino; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento, es decir, cada porción heterociclilo está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.

En las realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R⁶ es heterociclilo-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; o morfolino; cada uno está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es heterociclilo-alquilo C₁₋₆, cuya porción heterociclilo está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; o ciclopropilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; 2-amino-propilo; oxetan-3-ilo; 2-metoxi-etilo; 2-hidroxi-etilo; ciclopropilo; piperidin-4-ilo; 1-metil-piperidin-4-ilo; terc-butilo; 2-hidroxi-2-metil-propilo; ciclobutilo; 1-metil-ciclobutilo; 2-hidroxi-propilo; 1-ciano-ciclopropilo; 3,3-difluor-ciclobutilo; ciclopropilmetilo; 3-fluor-ciclobutilo; o 2,2-difluoretilo;

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es metilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es etilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es isopropilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 2-amino-propilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es oxetan-3-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 2-metoxi-etilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 2-hidroxi-etilo.
En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es ciclopropilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es piperidin-4-ilo.

- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 1-metil-piperidin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es terc-butilo.
- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 2-hidroxi-2-metil-propilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es ciclobutilo.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 1-metil-ciclobutilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 2-hidroxi-propilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 1-ciano-ciclopropilo.
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 3,3-difluoro-ciclobutilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es ciclopropilmetilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 3-fluoro-ciclobutilo.
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 2,2-difluoretilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S(O)_n y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxí, hidroxí-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo y heterociclilo o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.
- 25
- 30 En las realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S(O)_n, tal anillo puede ser: azetidínilo; pirrolidínilo; piperidínilo; piperazinilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; azepínilo; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- 35
- En las realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S(O)_n, tal anillo puede ser: azetidínilo; pirrolidínilo; piperidínilo; piperazinilo; o morfolinilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- 40
- 45 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto morfolinilo, que está opcionalmente sustituido una o dos veces por grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxí, hidroxí-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, amino y heterociclilo o los dos grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.
- 50
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto piperidínilo, que está opcionalmente sustituido una o dos veces por grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxí, hidroxí-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, amino y heterociclilo o los dos grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.
- 55
- 60 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto piperazinilo, que está opcionalmente sustituido una o dos veces por grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxí, hidroxí-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, amino y heterociclilo o los dos grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.
- 65
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto pirrolidínilo, que está opcionalmente sustituido una o dos veces por grupos independientemente seleccionados entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxí, hidroxí-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, amino y heterociclilo o los dos grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis

miembros.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo elegido entre: morfolin-4-ilo; 4-hidroxi-piperidin-1-ilo; octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo; 2-hidroxi-piperidin-1-ilo; 4,4-dimetil-piperidin-1-ilo; 3,5-dimetil-piperidin-1-ilo; 1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilo; 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo; 4-metil-piperidin-1-ilo; piperidin-1-ilo; azetidín-1-ilo; 4,4-difluor-piperidin-1-ilo; 3-metil-piperidin-1-ilo; 4-metoxi-piperidin-1-ilo; 3,3-difluor-piperidin-1-ilo; 4-ciano-piperidin-1-ilo; 4-fluor-piperidin-1-ilo; 3-metoxi-piperidin-1-ilo; 4-etil-piperazin-1-ilo; 4-acetil-piperazin-1-ilo; 3-trifluormetil-piperidin-1-ilo; 4-tert-butil-piperidin-1-ilo; 2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo; 2-metil-pirrolidin-1-ilo; 4-hidroximetil-piperidin-1-ilo; 2-metil-piperidin-1-ilo; pirrolidin-1-ilo; 4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo; 3-trifluor-metil-pirrolidin-1-ilo; 4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-ilo; 2-metil-morfolin-4-ilo; (2,6-dimetil-morfolin-4-ilo; 2,2-dietil-morfolin-4-ilo; 3-hidroximetil-morfolin-4-ilo; 2-isobutil-morfolin-4-ilo; 2-hidroximetil-morfolin-4-ilo; 3,3-dimetil-morfolin-4-ilo; 4-metil-piperazin-1-ilo; 4-isopropil-piperazin-1-ilo; piperazin-1-ilo; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; (S)-3-metil-morfolin-4-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-ilo; 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; (R)-3-metil-morfolin-4-ilo; 4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilo; 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilo; 4-ciclo-butil-piperazin-1-ilo; (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo; 4-oxetan-3-il-piperazin-1-ilo; 3-morfolin-4-il-azetidín-1-ilo; 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilo; 3,3-difluor-azetidín-1-ilo; 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo; 4-piperidin-4-il-piperazin-1-ilo; (4,4-difluor-piperidin-1-ilo; (3-morfolin-4-il-azetidín-1-ilo; 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il); 4-metoxi-piperidin-1-il); [1,4]oxazepan-4-ilo; 2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilo; 3-hidroxi-azetidín-1-ilo; 3-ciano-pirrolidin-1-ilo; 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo; (3R,5S)-dimetil-piperazin-1-ilo; 3-fluor-pirrolidin-1-ilo; (S)-3-fluor-pirrolidin-1-ilo; piperazin-1-ilo; 3,3-difluor-pirrolidin-1-ilo; 3,3-difluor-azetidín-1-ilo; 2,2,6,6-tetrafluor-morfolin-4-ilo; 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo; (S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo; (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo; (3S,4S)-3,4-difluorpirrolidin-1-ilo; 3,4-difluor-pirrolidin-1-ilo; y 3-metoxipirrolidin-1-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo elegido entre: morfolin-4-ilo; 4-hidroxi-piperidin-1-ilo; octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo; 2-hidroxi-piperidin-1-ilo; 4,4-dimetil-piperidin-1-ilo; 3,5-dimetil-piperidin-1-ilo; 1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilo; 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo; 4-metil-piperidin-1-ilo; piperidin-1-ilo; azetidín-1-ilo; 4,4-difluor-piperidin-1-ilo; 3-metil-piperidin-1-ilo; 4-metoxi-piperidin-1-ilo; 3,3-difluor-piperidin-1-ilo; 4-ciano-piperidin-1-ilo; 4-fluor-piperidin-1-ilo; 3-metoxi-piperidin-1-ilo; 4-etil-piperazin-1-ilo; 4-acetil-piperazin-1-ilo; 3-trifluormetil-piperidin-1-ilo; 4-tert-butil-piperidin-1-ilo; 2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo; 2-metil-pirrolidin-1-ilo; 4-hidroximetil-piperidin-1-ilo; 2-metil-piperidin-1-ilo; pirrolidin-1-ilo; 4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo; 3-trifluor-metil-pirrolidin-1-ilo; 4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-ilo; 2-metil-morfolin-4-ilo; (2,6-dimetil-morfolin-4-ilo; 2,2-dietil-morfolin-4-ilo; 3-hidroximetil-morfolin-4-ilo; 2-isobutil-morfolin-4-ilo; 2-hidroximetil-morfolin-4-ilo; 3,3-dimetil-morfolin-4-ilo; 4-metil-piperazin-1-ilo; 4-isopropil-piperazin-1-ilo; piperazin-1-ilo; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; (S)-3-metil-morfolin-4-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-ilo; 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; (R)-3-metil-morfolin-4-ilo; 4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilo; 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilo; 4-ciclo-butil-piperazin-1-ilo; (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo; 4-oxetan-3-il-piperazin-1-ilo; 3-morfolin-4-il-azetidín-1-ilo; 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilo; 3,3-difluor-azetidín-1-ilo; 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo; y 4-piperidin-4-il-piperazin-1-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un morfolin-4-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-hidroxi-piperidin-1-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-hidroxi-piperidin-1-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4,4-dimetil-piperidin-1-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,5-dimetil-piperidin-1-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metil-piperidin-1-ilo.

- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidin-1-ilo.
- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un azetidín-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-metil-piperidin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metoxi-piperidin-1-ilo.
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,3-difluoro-piperidin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-ciano-piperidin-1-ilo.
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-fluoro-piperidin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-metoxi-piperidin-1-ilo.
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-etil-piperazin-1-ilo.
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-acetil-piperazin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-trifluorometil-piperidin-1-ilo.
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-tert-butil-piperidin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman.
- 40 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo.
- 45 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-metil-pirrolidin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-hidroximetil-piperidin-1-ilo.
- 50 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-metil-piperidin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un pirrolidin-1-ilo.
- 55 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo.
- 60 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-trifluorometil-pirrolidin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilo.
- 65

- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-metil-morfolin-4-ilo.
- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2,2-dietil-morfolin-4-ilo.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-hidroximetil-morfolin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-isobutil-morfolin-4-ilo.
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-hidroximetil-morfolin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,3-dimetil-morfolin-4-ilo.
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metil-piperazin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-isopropil-piperazin-1-ilo.
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperazin-1-ilo.
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (S)-3-metil-morfolin-4-ilo.
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo.
- 40 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (R)-3-metil-morfolin-4-ilo.
- 45 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilo.
- 50 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-ciclobutil-piperazin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo.
- 55 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-oxetan-3-il-piperazin-1-ilo.
- 60 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-morfolin-4-il-azetidín-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilo.
- 65

- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,3-difluor-azetidín-1-ilo.
- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-dimetilamino-piperidín-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-piperidín-4-il-piperazín-1-ilo.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4,4-difluor-piperidín-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-morfolín-4-il-azetidín-1-ilo.
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo. En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metoxi-piperidín-1-ilo.
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un [1,4]oxazepán-4-ilo.
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (2R,6S)-2,6-dimetil-morfolín-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-hidroxi-azetidín-1-ilo.
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-ciano-pirrolidín-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,5-dimetil-piperazín-1-ilo.
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (3R,5S)-dimetil-piperazín-1-ilo.
- 40 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-fluor-pirrolidín-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (S)-3-fluor-pirrolidín-1-ilo.
- 45 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperazín-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,3-difluor-pirrolidín-1-ilo.
- 50 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,3-difluor-azetidín-1-ilo.
- 55 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2,2,6,6-tetrafluor-morfolín-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-metoximetil-pirrolidín-1-ilo. En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (S)-2-metoximetil-pirrolidín-1-ilo.
- 60 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]-heptán-5-ilo.
- 65 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos

forman un (3S,4S)-3,4-difluorpirrolidin-1-ilo; 3,4-difluorpirrolidin-1-ilo; o 3-metoxipirrolidin-1-ilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es halo.

5 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es alcoxi C_{1-6} .

10 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es halo-alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es halo-alcoxi C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es halo o metoxi.

15 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es fluoro, cloro o metoxi.

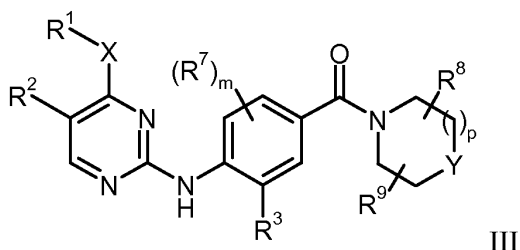
En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es fluoro o cloro.

20 En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es metoxi.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es cloro.

En ciertas realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es fluoro.

25 En las realizaciones de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a seis miembros, los compuestos objeto pueden representarse mediante la fórmula III:



30 en la que:

p es de 0 a 2;

35 Y es: $-O-$; $-S(O)_r-$; $-NR^{10}$; o $-CR^{11}R^{12}-$ cuando p es 1 o 2; e Y es $-CR^{11}R^{12}-$ cuando p es 0;

R^8 y R^9 cada uno independientemente son hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_{1-6} ; halo; nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; amino; o heterociclilo;

40 o R^8 y R^9 junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros;

R^{10} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; hidroxilo-alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; hidroxilo-alquilo C_{1-6} ; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; heterociclilo; o heterociclilo-alquilo C_{1-6} ;

45 o uno de R^8 y R^9 junto con R^{10} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros;

50 R^{11} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; o halo;

R^{12} es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_{1-6} ; halo; nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; amino; heterociclilo; o heterociclilo-alquilo C_{1-6} ;

55 o R^{11} y R^{12} junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3 a seis miembros, que incluye opcionalmente un heteroátomo elegido entre O, N y S;

o uno de R^8 y R^9 junto con R^{10} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros;

o uno de R^8 y R^9 junto con R^{12} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros; y m, r, X, R^1, R^2, R^3 y R^7 tienen los significados como se define en el presente documento.

- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula III, p es 0 o 1.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, p es 0.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, p es 1.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula III, p es 2.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, Y es $-O-$; $-NR^{10}$; o $-CR^{11}R^{12}-$.
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula III, Y es $-O-$.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, Y es $-NR^{10}-$.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, Y es $-S(O)_r-$.
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula III, Y es $-CR^{11}R^{12}-$.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^8 es hidrógeno.
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^9 es hidrógeno.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^8 y R^9 son hidrógeno.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^8 y R^9 son hidrógeno, alquilo C_{1-6} o halo.
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^8 y R^9 junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, uno de R^8 y R^9 junto con R^{10} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros.
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula III, uno de R^8 y R^9 junto con R^{12} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es hidrógeno.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es alquilo C_{1-6} .
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es hidroxi-alquilo C_{1-6} .
- 45 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es halo-alquilo C_{1-6} .
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es hidroxi-alquilo C_{1-6} .
- 50 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es alquil C_{1-6} -carbonilo.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es alquilsulfonilo C_{1-6} .
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es cicloalquilo C_{3-6} .
- 55 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} .
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es cicloalquil C_{3-6} -carbonilo.
- 60 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es heterociclilo.
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{10} es heterociclil-alquilo C_{1-6} .
 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .
- 65 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R^{11} y R^{12} son hidrógeno.

- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹¹ es hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹¹ es alquilo C₁₋₆.
- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹¹ es halo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es hidrógeno.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es halo-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es alcoxi C₁₋₆.
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es halo-alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es hidroxilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es hidroxilo-alquilo C₁₋₆.
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es halo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es nitrilo.
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es alquil C₁₋₆-carbonilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es alquilsulfonilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es cicloalquilo C₃₋₆.
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es cicloalquil C₃₋₆-carbonilo.
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es amino.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es dimetilamino.
- En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹² es heterociclilo.
- 40 En las realizaciones de la fórmula III, en las que R¹⁰ es heterociclilo, tal heterociclilo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; morfolino; tiomorfolino; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.
- 45 En las realizaciones de la fórmula III, en las que R¹⁰ es heterociclilo, tal heterociclilo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; o morfolino; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- 50 En las realizaciones de la fórmula III, en las que R¹⁰ es heterociclilo, tal heterociclilo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; morfolino; tiomorfolino; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- 55 En las realizaciones de la fórmula III, en las que R¹⁰ es heterociclilo-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; morfolino; tiomorfolino; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- 60 En las realizaciones de la fórmula III, en las que R¹⁰ es heterociclilo-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; o morfolino; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.
- 65 En las realizaciones de la fórmula III, en las que R¹² es heterociclilo, tal heterociclilo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; morfolino; tiomorfolino; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-

biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

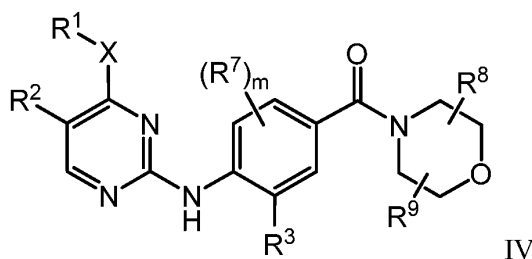
En las realizaciones de la fórmula III, en las que R¹² es heterociclilo, tal heterociclilo puede ser: azetidino; piperidinilo; piperidinilo; piperazinilo; o morfolinilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.

En las realizaciones de la fórmula III, en las que R¹² es heterociclil-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidino; piperidinilo; piperidinilo; piperazinilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; dicha porción heterociclilo está en cada caso opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis miembros.

En las realizaciones de la fórmula III, en las que R¹² es heterociclil-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidino; piperidinilo; piperidinilo; piperazinilo; o morfolinilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

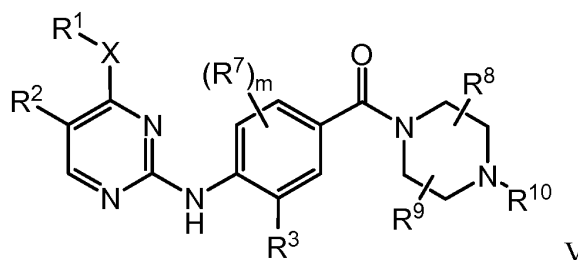
En ciertas realizaciones de la fórmula III, R¹¹ y R¹² junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de 3 a seis miembros, que incluye opcionalmente un heteroátomo elegido entre O, N y S.

En ciertas realizaciones, los compuestos objeto pueden representarse más particularmente mediante la fórmula IV:



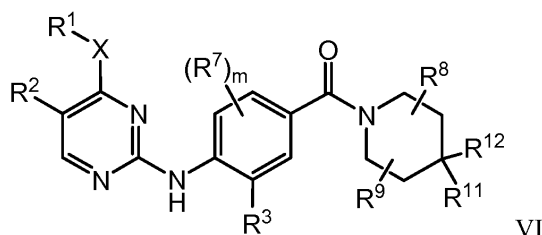
en la que m, X, R¹, R², R³, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones, los compuestos objeto pueden representarse más particularmente mediante la fórmula V:



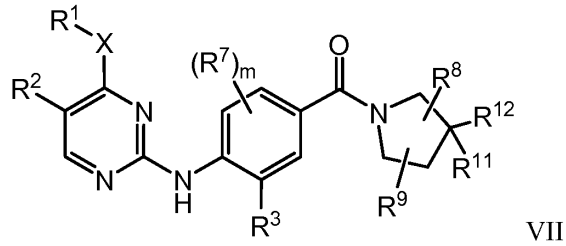
en la que m, X, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones, los compuestos objeto pueden representarse más particularmente mediante la fórmula VI:



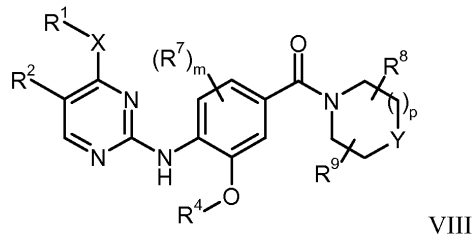
en la que m, X, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² son como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones, los compuestos objeto pueden representarse más particularmente mediante la fórmula VII:



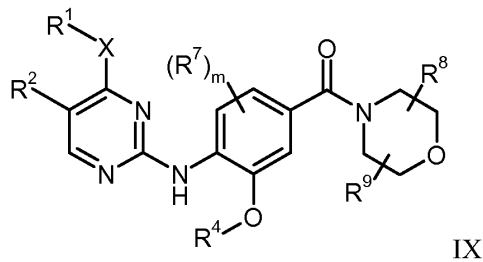
5 en la que m, X, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² son como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones, los compuestos objeto pueden representarse más particularmente mediante la fórmula VIII:



10 en la que m, p, X, Y, R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se define en el presente documento.

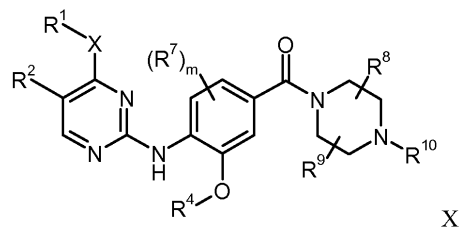
En ciertas realizaciones, los compuestos objeto pueden representarse más particularmente mediante la fórmula IX:



15 en la que m, X, R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se define en el presente documento.

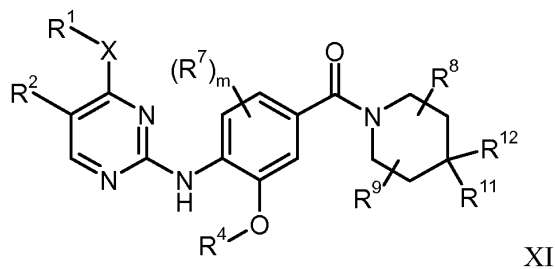
En ciertas realizaciones, los compuestos objeto pueden representarse más particularmente mediante la fórmula X:

20



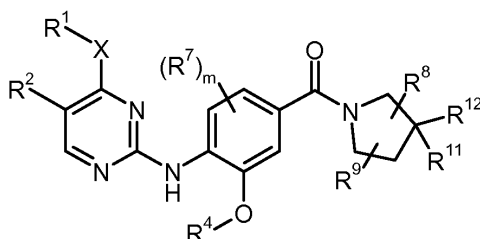
en la que m, X, R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se define en el presente documento.

25 En ciertas realizaciones, los compuestos objeto pueden representarse más particularmente mediante la fórmula XI:



en la que m, X, R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² son como se define en el presente documento.

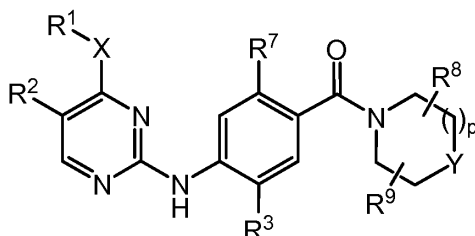
En ciertas realizaciones, los compuestos objeto pueden representarse más particularmente mediante la fórmula XII:



XII

en la que m, X, R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² son como se define en el presente documento.

En las realizaciones, los compuestos objeto pueden representarse más particularmente mediante la fórmula XIII:



XIII

en la que p, X, Y, R¹, R², R³, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se define en el presente documento.

15 Donde uno cualquiera de los restos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² es alquilo o contiene un resto alquilo, tal alquilo será preferentemente un alquilo inferior, es decir, alquilo C₁₋₆ y en muchas realizaciones puede ser alquilo C₁₋₄.

20 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento, seleccionado entre el grupo que consiste en:

5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-benzamida,
 5-cloro-N-ciclopropil-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluoro-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 25 ((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)(2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metil-amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanona,
 (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(2-fluoro-3-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanona,
 (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(4-(4-(etil-amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-3-metoxifenil)metanona,
 30 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona,
 (2-etoxi-5-fluoro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 (2-fluoro-3-isopropoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 (2-fluoro-3-isopropoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 35 (2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona,
 (3-metoxi-4-(5-metoxi-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-fenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-3-metoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona,
 40 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-metoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona,
 45 (4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metilfenil)(morfolino)metanona,
 (4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,
 (4-(5-ciclopropil-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metilfenil)(morfolino)metanona,
 (4-(5-cloro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona,
 (4-(5-cloro-4-[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona,
 50 (4-dimetilamino-piperidin-1-il)-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona,

(4-tert-butil-piperidin-1-il)-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-metanona,
 (5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona,
 (5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona,
 5 (5-cloro-4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona,
 (5-fluoro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 [2-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [2-cloro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [2-fluoro-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 10 [2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-
 metanona,
 [3-(2-fluoro-etoxi)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-bromo-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-bromo-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 15 [3-cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-ciclobutoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-ciclobutilmetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-ciclopropil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 20 [3-ciclopropilmetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-etoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-isopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-prop-1-inil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 25 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-((8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-((2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-((4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 30 [4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-cloro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-2,2-di-deutero-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
 35 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((3-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((4-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 40 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((R)-3-idroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-cloro-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-ciclobutilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 45 [4-(5-cloro-4-ciclohexilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-ciclopentilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-isobutilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 50 [4-(5-cloro-4-isopropilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 55 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclobutoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopentil-oxi-fenil]-((2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopentil-oxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 60 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluoro-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluoro-metoxi-fenil]-((4-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-etoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-idroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 65 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- 5 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperidin-1-il-metanona,
 10 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 15 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-fluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 20 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
 25 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2,2-dietil-morfolin-4-il)-metanona,
 30 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-hidroximetil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-isobutil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-hidroximetil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
 35 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona,
 40 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidina-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 45 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-trifluoro-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 50 [4-(5-cloro-4-propilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-ciclobutil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-fluoro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 55 [4-(5-fluoro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-yodo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-2-etoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
 60 [5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
 [5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 65 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona,

[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-metanona,
 5 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-[1,4]oxazepan-4-il-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(3-hidroxi-azetidina-1-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-((3R,5S)-dimetil-piperazin-1-il)-metanona,
 [5-etoxi-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 10 [5-etoxi-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-isopropoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 15 {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(1-metil-ciclobutilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2-ciclopropil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 20 {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-ciclobutoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(ciclobutilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(ciclopentilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 25 {4-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(tetrahidro-piran-3-ilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 1-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
 1-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
 30 1-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
 1-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
 1-[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
 1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
 1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
 35 1-{2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidin-5-il}-etanona,
 1-{4-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperazin-1-il}-etanona,
 2-(2-metoxi-4-(2,2,6,6-tetrafluoromorfolina-4-carbonil)fenil-amino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-(4-((3S,4S)-3,4-difluoropirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
 40 2-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-metoxifenilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[2,5-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
 2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[2-metoxi-4-(piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[2-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 45 2-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
 2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluoro-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluoro-2-metoxi-fenilamino]-4-etilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 50 2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
 2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
 55 2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
 2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[5-fluoro-2-metoxi-4(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-fluoro-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 2-fluoro-5-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 60 2-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoxi-N-metil-4-(4(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzamida,
 3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-N-oxetan-3-il-benzamida,
 3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,
 3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 65 4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida,
 4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- 4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida,
 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetil-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-piran-3-il)-benzamida,
 5 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-oxetan-3-il-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida,
 10 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
 15 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2,2-difluoro-etil)-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(3,3-difluoro-ciclobutil)-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N,N-dietil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-metil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida,
 20 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-N-metil-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-N-iso-propil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-N-metil-benzamida,
 4-etilamino-2-[5-fluoro-2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 25 5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,
 5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-N-oxetan-3-il-benzamida,
 5-cloro-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
 30 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-metil-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-oxetan-3-il-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida,
 35 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(1-metil-ciclobutil)-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-N-metil-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-propil)-2-metoxi-benzamida,
 40 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-2-metoxi-benzamida,
 5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 45 5-cloro-N-ciclopropil-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
 azetidin-1-il-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-metanona,
 N-(3,3-difluoro-ciclobutil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 N-(3-aminopropil)-4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il-amino)-3-metoxibenzamida,
 N-(3-amino-propil)-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzamida,
 50 N-(3-amino-propil)-5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
 N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 N,N-dietil-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 N-etil-2-fluoro-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 N-etil-3-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 55 N-etil-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
 N-tert-butil-4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida y N-tert-butil-5-cloro-4-(5-cloro-4-
 metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 60 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento,
 seleccionado del grupo que consiste en
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 (5-cloro-2-metoxi-4-(4(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona,
 (5-fluoro-2-metoxi-4-(4(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 65 [2-fluoro-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

[3-isopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-etoxi-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 2-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo y
 N-tert-butil-4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende:

- (a) un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
- (b) un compuesto de la reivindicación 1.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para su uso como una sustancia terapéuticamente activa.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer, la discinesia inducida por L-dopa, el cáncer o un trastorno proliferativo, tal como el cáncer de riñón, de mama, de próstata, de sangre, papilar o de pulmón, la leucemia mielógena aguda o el mieloma múltiple o enfermedades inflamatorias, tales como la lepra, la enfermedad de Crohn, la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para el uso como sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer, la discinesia inducida por L-dopa, el cáncer o un trastorno proliferativo, tal como el cáncer de riñón, de mama, de próstata, de sangre, papilar o de pulmón, la leucemia mielógena aguda o el mieloma múltiple o enfermedades inflamatorias, por ejemplo la lepra, la enfermedad de Crohn, la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer o la discinesia inducida por L-dopa.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer o la discinesia inducida por L-dopa.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe en el presente documento para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson.

Los compuestos representativos de acuerdo con los métodos de la invención se muestran en los ejemplos experimentales a continuación.

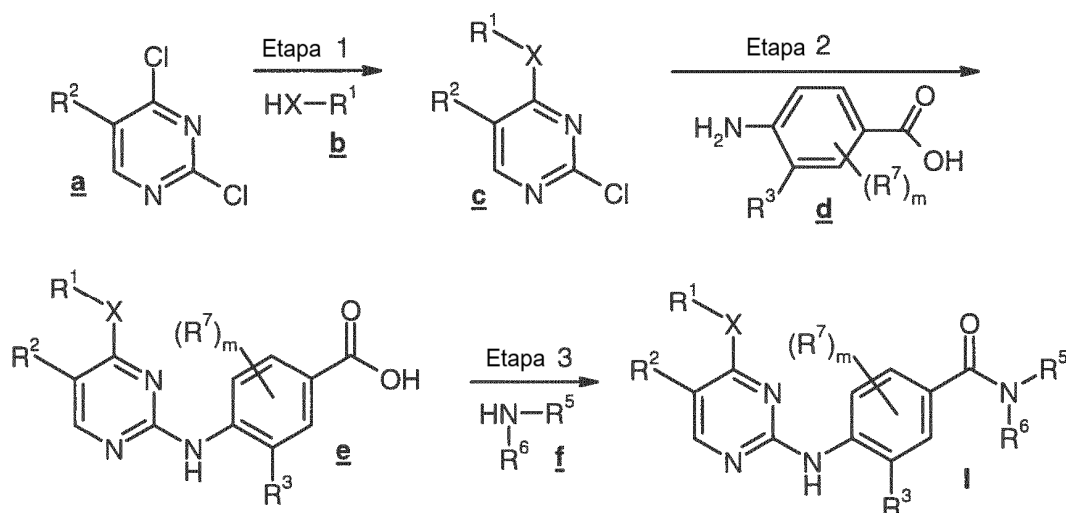
Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por un gran número de métodos que se representan en los esquemas de reacciones de síntesis ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

Los materiales de partida y los reactivos usados para preparar estos compuestos están generalmente disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo procedimientos expuestos en las referencias tales como en Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción de síntesis son meramente ilustrativos de algunos

métodos que permiten sintetizar los compuestos de la presente invención y pueden realizarse diversas modificaciones a estos esquemas de reacciones de síntesis y se sugerirán a un experto en la materia haciendo referencia a la divulgación contenida en la presente solicitud.

- 5 Los materiales de partida y los intermedios de los pasos de reacción de síntesis pueden aislarse y purificarse si se desea, aplicando técnicas convenciones, incluidas, pero sin limitarse a: filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse por medios convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.
- 10 A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento pueden efectuarse en atmósfera inerte a presión atmosférica a un intervalo de temperatura de aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ o convenientemente a temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 15 El esquema A a continuación ilustra un procedimiento de síntesis que puede utilizarse para preparar compuestos específicos de fórmula I o de fórmula II, en las que X, m, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 son como se define en el presente documento.



Esquema 1

- 20 En la etapa 1 del esquema A, se hace reaccionar el compuesto dicloropirimidina a con el reactivo b para producir el compuesto pirimidina "c". La reacción de la etapa 1 puede llevarse a cabo en condiciones de disolvente polar.

- 25 En la etapa 2, se somete al compuesto pirimidina c a una reacción con el compuesto ácido aminobenzoico d para producir el compuesto aminopiridina e. La reacción de la etapa 2 puede llevarse a cabo en un disolvente prótico polar y en presencia de un ácido tal como HCl.

- 30 En la etapa 3 se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de amida en la que se hace reaccionar el compuesto e con la amina f para producir un compuesto de fórmula I o de fórmula II de acuerdo con la invención. La reacción de acoplamiento de amida en la etapa 3 puede utilizar diversos reactivos bien conocidos de acoplamiento de amida tales como las carbodiimidias (tales como DCC, DIC, EDC y similares), las sales de aminio (tales como HATU, HBTU, TBTU y similares) o sales de fosonio (por ejemplo el BOP, PyBOP y similares), con o sin presencia de derivados benzotriazol, tales como el HOBt, HOAt, DhbtOH y similares. En otras realizaciones, la formación de la amida puede lograrse empleando un intermedio cloruro o anhídrido ácidos (no representado).

- 35 Son posibles muchas variantes del procedimiento del esquema A y sugeriré a los propios expertos en la materia. Los detalles específicos para producir los compuestos de la invención se describen en los Ejemplos a continuación.

Administración y composición farmacéutica

- 40 La invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

- 45 En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por uno

cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que se destinan a finalidades similares. Los intervalos apropiados de dosificación son típicamente 1-500 mg al día, por ejemplo 1-100 mg al día y más preferentemente 1-30 mg al día, en función de numerosos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto aplicado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y experiencia del facultativo que atiende al enfermo. Un experto en la materia en el tratamiento de estas enfermedades será capaz, sin perder el tiempo en experimentos innecesarios y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud, de determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada.

La frase "excipiente farmacéuticamente aceptable" indica cualquier ingrediente que carece de actividad terapéutica y que no es tóxico, por ejemplo desintegrantes, aglutinantes, cargas de relleno, disolventes, tampones, agentes de tonicidad, estabilizantes, antioxidantes, tensioactivos o lubricantes empleados en la formulación de productos farmacéuticos.

Cuando un carbono quiral está presente en una estructura química, se entiende que todos los estereoisómeros asociados a tal carbono quiral están incluidos dentro de dicha estructura.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de preparación de los compuestos anteriormente mencionados.

Todas las realizaciones separadas pueden combinarse.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas incluyendo aquellas adecuadas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluida la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. Un modo particular de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosificación diarias que puede ajustarse al grado de la dolencia.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, vehículos o diluyentes convencionales, puede colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo, acorde con el intervalo deseado de dosis diarias a emplearse. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma sólida, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación sostenida o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos por comprimido, son en consecuencia formas de dosificación unitaria representativas e adecuadas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, que es una mezcla con el principio activo finamente dividido. En los comprimidos, el principio activo se mezcla por lo general con el vehículo que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos pueden contener de aproximadamente el uno (1) a aproximadamente el setenta (70) por ciento de principio activo. Los vehículos adecuados incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" se entiende que incluye la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por un vehículo, que está asociado a él. De igual manera se incluyen los sellos y las pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, incluyendo las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsio-

5 nantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tales como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, sus-
10 pensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

10 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-llenadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleaginosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los
15 ejemplos de excipientes oleaginosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emul-
20 sionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma de polvos, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril, libre de pirógenos.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epi-
25 dermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de parche transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa u oleaginosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más
30 agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas para chupar que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas que
35 contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido adecuado.

30 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

35 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen tales vehículos.

40 Los compuestos sujeto pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede lograrse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del pulverizador, el uso puede realizarse por
45 ejemplo mediante una bomba pulverizadora atomizadora de una cantidad fija.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Un tamaño de partícula tal puede obtenerse
50 por medios conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivotal como la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma
55 de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo adecuada, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos por ejemplo de gelatina o en envases tipo blister, a partir de los que
60 puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

60 Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación sostenida o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de
65 tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un intensificador

de penetración, por ejemplo la azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de transporte con liberación sostenida se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lipídica soluble, por ejemplo caucho de silicona o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

5 Las preparaciones farmacéuticas se presentan preferentemente en formas de dosificación unitaria. En tales formas se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, un comprimido, un sello o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

10 Otros excipientes farmacéuticamente adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. Se describen a continuación formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

Utilidad

20 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediados por la LRRK2, tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia de cuerpos de Lewy y la enfermedad de Huntington, y para intensificar la memoria cognitiva por lo general en sujetos en necesidad de los mismos.

Ejemplos

25 Las siguientes preparaciones y ejemplos se facilitan para permitir que los expertos en la materia comprendan más claramente y pongan en práctica la presente invención. No deben tomarse como limitadores del alcance de la invención, sino como ejemplos meramente ilustrativos y representativos de la misma.

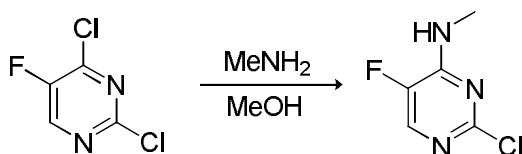
30 A menos que se indique lo contrario, todas temperaturas incluidos los puntos de fusión (es decir, p.f.) se expresan en grados centígrados (°C). Se deberá tener en cuenta que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede que no sea necesariamente el resultado directo de la combinación de los dos reactivos que se añaden inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se produzcan en la mezcla que en último término da lugar a la formación del producto indicado y/o deseado. Las siguientes abreviaturas pueden usarse en las Preparaciones y los Ejemplos.

LISTA DE ABREVIATURAS

40	AcOH	ácido acético
	AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
	Atm.	atmósfera
45	(BOC) ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
	DCM	diclorometano/cloruro de metileno
50	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
55	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
60	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	Et ₂ O	éter de dietilo
65	EtOH	etanol/alcohol etílico

	EtOAc	acetato de etilo
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio / metanaminio
5	HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
10	RP HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia en fase inversa
	i-PrOH	isopropanol/alcohol isopropílico
15	CL-EM	cromatografía de líquidos + espectrometría de masas
	MeOH	metanol/alcohol metílico
	MW	microondas
20	NBS	N-bromosuccinimida
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
25	PSI	libras por pulgada cuadrada
	TA	t.amb.
	TBDMS	terc-butildimetilsililo
30	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
35	TLC	cromatografía en capa fina

Preparación 1: 2-cloro-5-fluor-N-metilpirimidina-4-amina



40 A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una varilla agitadora se añadieron 9,0 g de 5-fluoro-2,4-dicloro-pirimidina, 40 ml de metanol y 15 ml de metilamina 8 M en etanol. La reacción se calentó (reacción ligeramente exotérmica) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante ~30 minutos. El análisis por TLC (mezcla 1:1 de EtOAc:heptano) y CL-EM indica que la reacción ha finalizado. La reacción se concentró para dar 9,77 g de material bruto, que se purificó en una columna de gel de sílice empleando como eluyente un gradiente del 1 % al 10 % de MeOH en DCM durante 35 minutos para dar 6,77 g de 2-cloro-5-fluoro-N-metilpirimidina-4-amina pura.

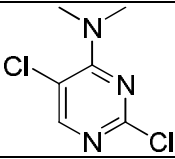
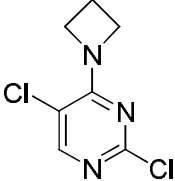
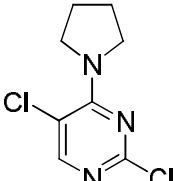
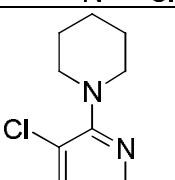
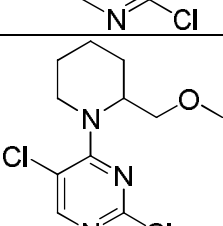
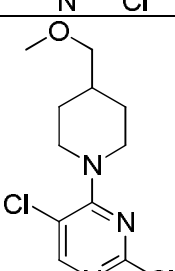
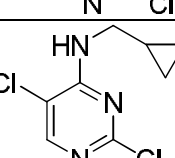
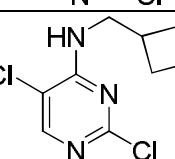
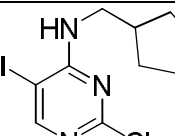
45 Se usó el mismo método para fabricar los compuestos mostrados en la Tabla 1 a continuación, usando las 2,4-dicloro-pirimidinas sustituidas y aminas apropiadas disponibles en el mercado.

50

Tabla 1

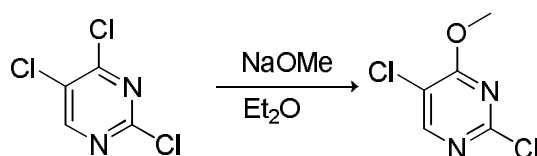
1	2-cloro-5-fluoro-N-metilpirimidina-4-amina	
---	--	--

2	2-cloro-5-bromo-N-metil-pirimidin-4-amina	
3	2-cloro-5-trifluorometil-N-metilpirimidin-4-amina	
6	2-cloro-5-metoxi-N-metilpirimidin-4-amina	
8	2-cloro-5-fluoro-N,N-dimetil-pirimidin-4-amina	
9	2-cloro-5-cloro-N-etilpirimidin-4-amina	
10	2-cloro-5-cloro-N-propil-pirimidin-4-amina	
11	2-cloro-5-cloro-N-isopropilpirimidin-4-amina	
12	2-cloro-5-cloro-N-isobutil-pirimidin-4-amina	
13	4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)morfolina	
14	2,5-dicloropirimidin-4-amina	

15	2,5-dicloro-N,N-dimetil-pirimidin-4-amina	
16	4-(azetidín-1-il)-2,5-dicloropirimidina	
17	2,5-dicloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina	
18	2,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)pirimidina	
19	2,5-dicloro-4-(2-(metoxi-metil)piperidin-1-il)-pirimidina	
20	2,5-dicloro-4-(4-(metoxi-metil)piperidin-1-il)-pirimidina	
21	2,5-dicloro-N-(ciclopropilmetil)pirimidina-4-amina	
22	2,5-dicloro-N-(ciclobutil-metil)pirimidina-4-amina	
23	2,5-dicloro-N-(ciclopentil-metil)pirimidina-4-amina	

24	2-cloro-N-metilpirimidina-4-amina	
25	2,5-dicloro-N-(2-metoxietil)-pirimidina-4-amina	

Preparación 2: 2,5-dicloro-4-metoxipirimidina



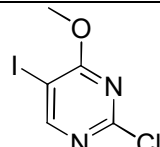
5 A un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad equipado con una varilla agitadora se añadió 1 g de 5-cloro-2,4-dicloro-pirimidina y 15 ml de éter de dietilo. La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y después se añadió lentamente 1 equivalente de metóxido sódico en metanol (preparado haciendo reaccionar 120 mg de sodio con 4 ml de metanol a temperatura ambiente). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por CL-EM. Se filtró el precipitado blanco y se lavó el sólido con metanol frío.

10 Después del secado se obtienen 0,98 g de 2,5-dicloro-4-metoxipirimidina pura y este material se emplea sin más purificación.

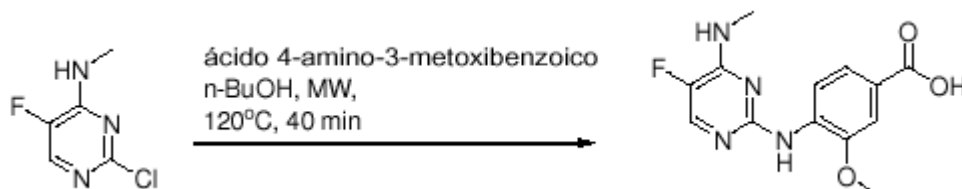
15 Se usó el mismo método para fabricar los compuestos mostrados en la Tabla 2 a continuación, usando las 2,4-dicloro-pirimidinas sustituidas y los alcoholes apropiados disponibles en el mercado.

Tabla 2

1	2,5-dicloro-4-etoxi-pirimidina	
2	2,5-dicloro-4-propoxi-pirimidina	
3	2,5-dicloro-4-iso-propoxipirimidina	
6	5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina	

7	2-cloro-5-yodo-4-metoxipirimidina	
---	-----------------------------------	---

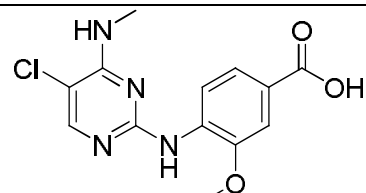
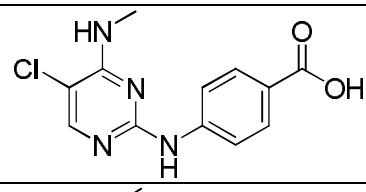
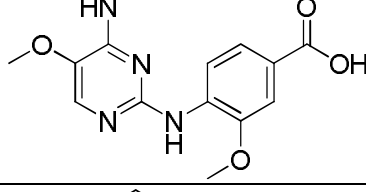
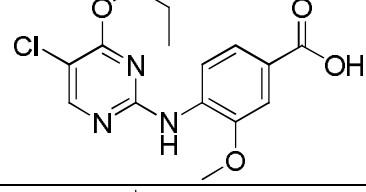
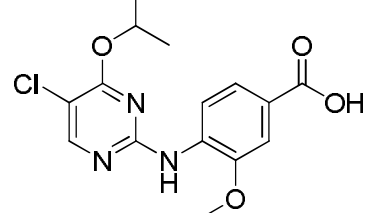
Preparación 3: ácido 4-(5-fluoro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico

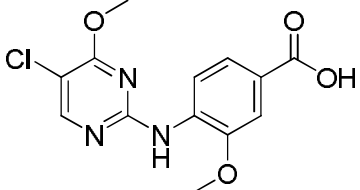
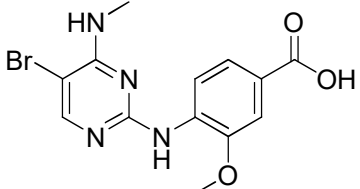
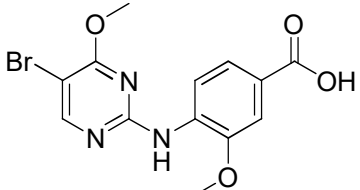
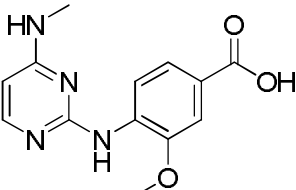
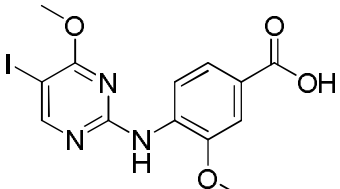
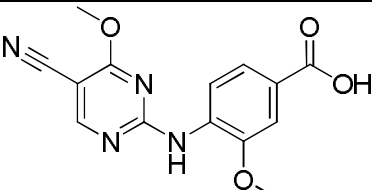
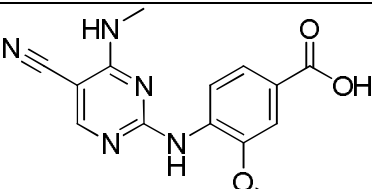


5 En un vial de microondas de tapón de resorte y 10 ml de capacidad (CEM Corp.) se coloca una mezcla de 50 mg de 2-cloro-5-fluor-N-metilpirimidina-4-amina, 57 mg del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico, 0,1 ml de HCl 4 N en 1,4-dioxano y 1 ml de n-butanol y se calienta en el microondas a 120 °C durante 40 min. Se hace el seguimiento de la reacción por CL/EM. Se filtra el sólido precipitado, obteniéndose 80 mg del ácido 4-(5-fluoro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico.

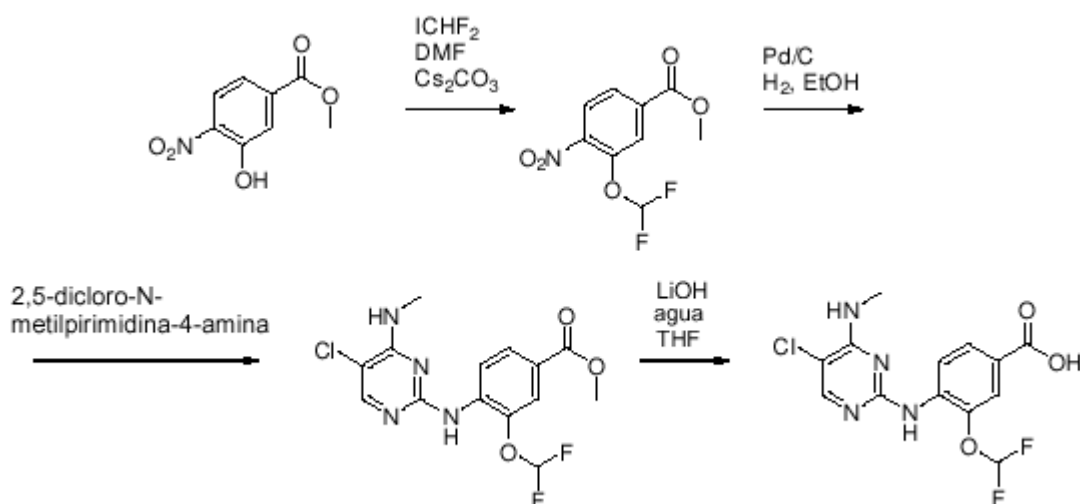
10 Se usó el mismo método para fabricar los compuestos mostrados en la Tabla 3 a continuación, usando las 2-cloro-pirimidinas sustituidas y aminas apropiadas disponibles en el mercado.

Tabla 3

1	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	
2	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)benzoico	
3	ácido 3-metoxi-4-(5-metoxi-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-benzoico	
5	ácido 4-(5-cloro-4-propoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	
7	ácido 4-(5-cloro-4-isopropoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	

8	ácido 4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	
10	ácido 4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	
11	ácido 4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	
12	ácido 3-metoxi-4-(4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)benzoico	
13	ácido 4-(5-yodo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	
14	ácido 4-(5-ciano-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	
15	ácido 4-(5-ciano-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	

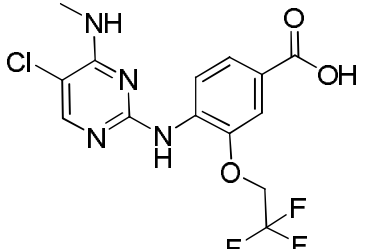
Obtención 4: ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(difluormetoxi)benzoico



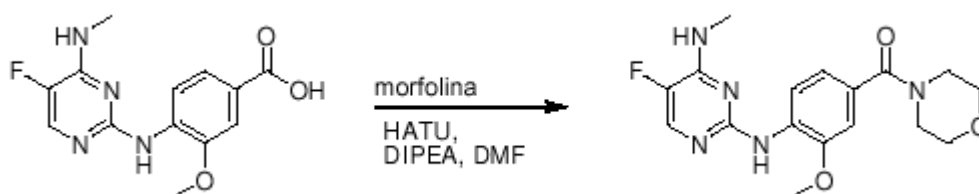
- 5 A una solución enfriada de 1 g de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo, 3,31 g de carbonato de cesio en 20 ml de DMF se le añaden cuidadosamente 1,5 equivalentes de difluoroyodometano. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF. Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 1,2 g de 3-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoato de metilo.
- 10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se coloca el 3-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoato de metilo (0,9 g) y se disuelve en 30 ml de etanol. Se añade cuidadosamente Pd/C (0,15 g, 10 % de Pd) y se une un balón de hidrógeno al matraz. Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante durante una noche. Después de comprobar por TLC, se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra, obteniéndose 0,6 g del 4-amino-3-(difluorometoxi)-benzoato de metilo, que se emplea sin más purificación.
- 15 En un vial de microondas se introducen 4-amino-3-(difluorometoxi)benzoato de metilo (70 mg), 2,5-dicloro-N-metilpirimidina-4-amina, 0,1 ml de HCl 4 N en dioxano y 1 ml de n-butanol. Se calienta la reacción a 150 °C durante 30 minutos y se monitoriza por CL-EM. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 100 mg dl 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(difluor-metoxi)benzoato de metilo puro.
- 20 Se disuelve 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(difluorometoxi)benzoato de metilo (500 mg) en 5 ml de THF y 5 ml de agua. Una vez disuelto se le añaden 234 mg de hidróxido de litio y se agita la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se comprueba el progreso de la reacción por CL-EM, después se acidifica la mezcla reaccionante con HCl 1 N y se reparte con acetato de etilo. Se concentra la fase orgánica y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose 250 mg de ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(di-fluorometoxi)benzoico.
- 25

Productos de forma similar fueron:

1	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-etoxi-benzoico	
2	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-ciclobutoxibenzoico	

3	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoretoksi)benzoico	
---	--	---

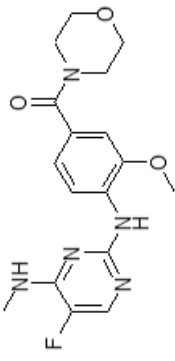
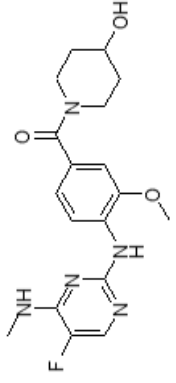
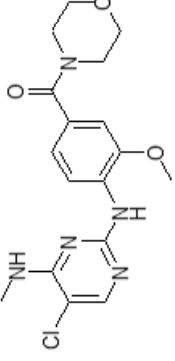
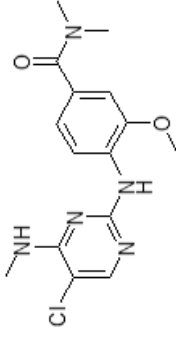
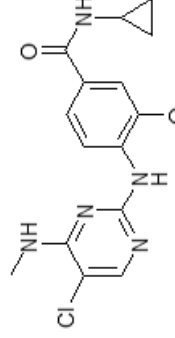
Ejemplo 1 (4-(5-fluoro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona



5 Una mezcla de 100 mg de ácido 4-(5-fluoro-4-(metilamino)-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico, 47 μ l de morfolina, 205 mg de HATU, 188 ml de diisopropiletilamina en 1 ml de dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se comprobó por CL-EM y se observa que ha finalizado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se concentra la fase orgánica y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa, obteniéndose 12 mg de (4-(5-fluoro-4-(metilamino)-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona.

15 Los compuestos producidos usando el procedimiento anterior se muestran en la tabla 4 a continuación, junto con los datos de la RMN protónica y los valores K_i (micromoles) de LRRK2 para los compuestos seleccionados determinados a partir el ensayo que se describe a continuación.

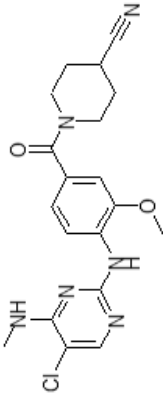
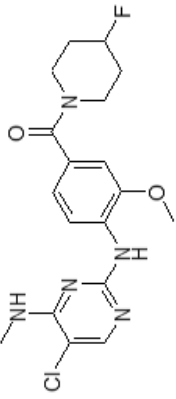
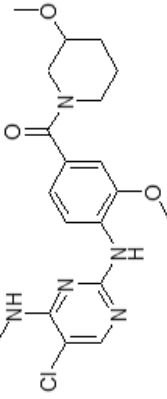
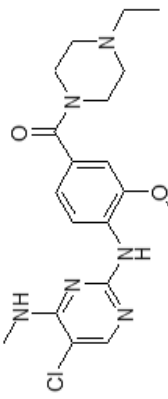
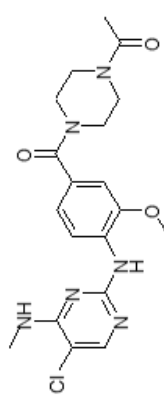
Tabla 4

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
1	[4-(5-fluoro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (d, 4H), 3,52 (s, 3H), 2,90 (t, 3H)	0,0708
2	[4-(5-fluoro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (dd, 2H), 3,23 – 3,12 (m, 2H), 2,89 (d, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,36 (d, 2H).	0,0446
3	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, 8H), 2,90 (t, 3H).	0,0041
4	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,87 (d, 3H), 2,97 (s, 6H), 2,91 (d, 3H).	0,0061
5	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,82 (d, 1H), 0,75 – 0,62 (m, 2H), 0,56 (d, 2H).	0,0024

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Kg
6	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-hidroxi-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,88 (d, 3H), 3,73 (d, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,36 (d, 2H).	0,0173
7	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluoro-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,29 (ddd, 3H), 3,56 (d, 8H), 2,98 – 2,83 (m, 3H).	00049
8	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 3,91 (d, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,81 – 2,61 (m, 3H), 2,12 – 1,89 (m, 2H), 1,81 (t, 1H), 1,76 – 1,36 (m, 4H), 1,34 – 0,97 (m, 2H).	0,0035
9	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[2-hidroxi-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,91 (d, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,11 (s, 1H), 2,91 (d, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,41 (s, 2H).	0,0028
10	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4,4-dimetil-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,39 (d, 1H), 3,24 (d, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,54 (s, 2H), 1,44 – 1,33 (m, 2H), 0,87 (s, 6H).	0,0037

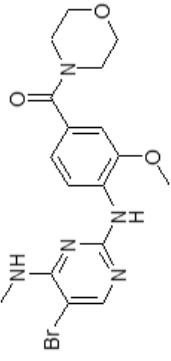
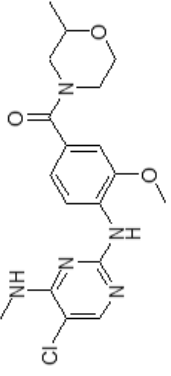
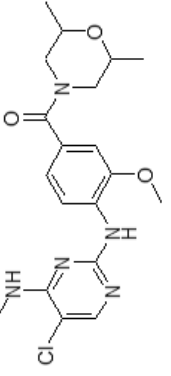
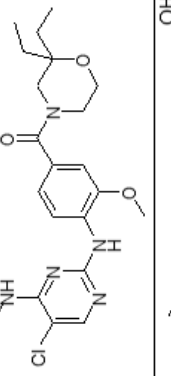
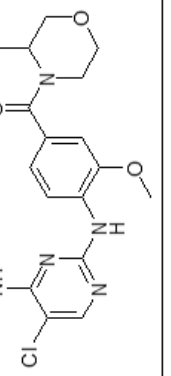
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
11	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 1H), 3,91 (d, 3H), 2,90 (d, 3H), 1,95 – 1,71 (m, 2H), 1,67 – 1,49 (m, 2H), 1,43 (t, 1H), 1,00 – 0,68 (m, 7H).	0,0062
12	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (d, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,44 (t, 1H), 1,24 – 1,08 (m, 2H), 1,04 (s, 6H).	0,0017
13	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,92 (d, 3H), 3,72 – 3,39 (m, 3H), 2,90 (t, 3H), 1,89 (dd, 2H).	0,0041
14	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 3,91 (d, 3H), 2,91 (d, 4H), 1,62 (d, 3H), 1,08 (q, 2H), 0,94 (t, 3H).	0,0028
15	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperidin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,41 (d, 4H), 2,91 (d, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,51 (s, 4H).	0,0025

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Kg
16	azetidin-1-il-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 2H).	0,0052
17	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,11 - 1,97 (m, 4H).	0,0030
18	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,90 (d, 3H), 1,78 (d, 1H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 1,42 (d, 1H), 1,22 - 1,08 (m, 1H), 0,84 (s, 3H).	0,0045
19	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (d, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,44 (d, 2H).	0,0029
20	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,91 (d, 3H), 2,18 - 2,01 (m, 2H), 1,70 (s, 2H).	0,0026

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
21	1-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 3,89 (d, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,20 – 3,09 (m, 1H), 2,91 (d, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,81 – 1,67 (m, 2H).	0,0027
22	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4-fluoro-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,02 – 4,81 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68 – 3,37 (m, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,00 – 1,80 (m, 2H), 1,73 (s, 2H).	0,0021
23	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 2,90 (d, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,42 (s, 1H).	0,0056
24	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (s, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,35 (dd, 6H), 1,00 (t, 3H).	0,0020
25	1-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzoil]-piperazin-1-il]-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,42 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (d, 8H), 2,91 (d, 3H), 2,02 (s, 3H).	0,0034

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
26	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[3-trifluoro-metil-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,97 (d, 2H), 2,89 (t, 3H), 2,67 (s, 1H), 1,99 (d, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,65 - 1,44 (m, 2H).	0,0028
27	(4-tert-butil-piperidin-1-il)-[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (t, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,33 - 1,03 (m, 3H), 0,85 (s, 9H).	0,0073
28	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (dd, 6H), 2,91 (d, 3H), 2,41 (t, 6H).	-
29	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[2-metil-pirrolidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 2,90 (t, 3H), 2,07 (td, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 1H), 1,24 (s, 2H).	0,0038
30	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-hidroxi-metil-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,49 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,91 (d, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,09 (q, 2H).	0,0027

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
31	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[2-metil-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,89 (s, 4H), 2,97 (t, 1H), 2,90 (d, 3H), 1,73 – 1,28 (m, 6H), 1,20 (d, 3H).	0,0022
32	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47 (d, 4H), 2,91 (d, 3H), 1,83 (s, 4H).	0,0047
33	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-metano-sulfonil-piperazin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,62 (s, 4H), 3,17 (s, 4H), 2,91 (d, 6H).	0,0036
34	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[3-trifluoro-metil-pirrolidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46–8,39 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (dd, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (dt, 1H), 3,60 (dd, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,17 (s, 1H), 2,05–1,95 (m, 1H).	0,0051
35	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 3,89 (d, 3H), 3,52 (s, 4H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 2,90 (t, 3H), 2,64 (s, 4H).	0,0023

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
36	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, 8H), 2,90 (d, 3H).	0,0013
37	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-2-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,48 (ddd, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,08 (s, 3H).	0,0053
38	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54 (ddd, 2H), 2,89 (t, 3H), 1,07 (s, 6H).	0,0070
39	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-2,2-dietil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,69 – 3,36 (m, 6H), 2,91 (d, 3H), 1,47 (d, 4H), 0,75 (s, 6H).	0,0055
40	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-3-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 – 3,44 (m, 6H), 2,91 (d, 3H).	0,0044

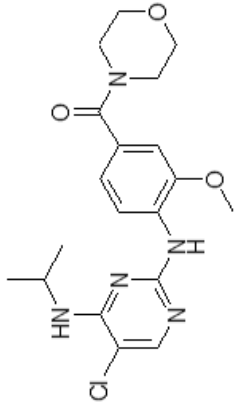
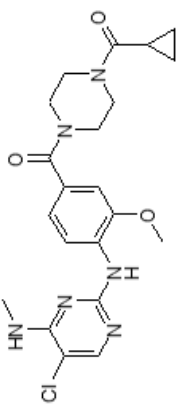
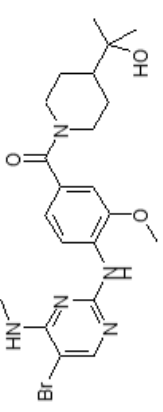
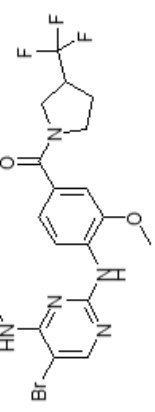
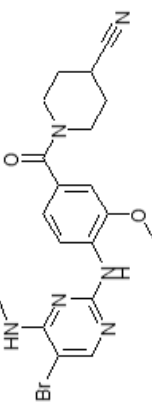
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
41	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-isobutil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (d, 1H), 3,44 (dd, 3H), 2,91 (d, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,36 (s, 1H), 1,18 (s, 1H), 0,86 (s, 6H).	0,0042
42	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 3,42 (ddd, 4H), 2,91 (d, 3H).	0,0048
43	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 - 8,37 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,04 (dd, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,41 (d, 6H).	0,0082
45	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,44 (d, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,74 - 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 4H), 0,97 (d, 6H).	0,0011
47	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperazin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,42 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 2,97 (s, 4H), 2,90 (t, 3H).	0,0028

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Kg
48	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluoro-metoxi-fenil]- (4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,30 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,37 – 7,14 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,88 (dd, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,37 (s, 2H).	0,0037
49	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-etoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 35,7 Hz, 8H), 2,92 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,45 – 1,33 (m, 3H).	0,0043
51	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,47 – 8,39 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,92 (d, 3H).	0,0051
52	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46 – 8,41 (m, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 3,91 (d, 3H), 2,92 (d, 3H), 1,12 (t, 3H).	0,0031

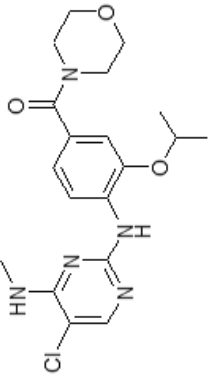
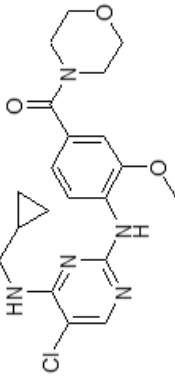
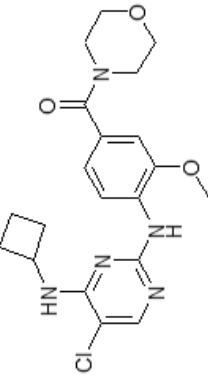
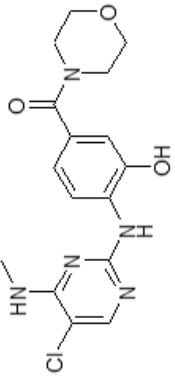
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
53	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-iso-propil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 4,10 (dq, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 1,17 (d, 6H).	0,0020
54	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,78 (d, J = 4,4 Hz, 3H).	0,0104
56	[4-(5-cloro-4-etil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02 - 6,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,64-3,48 (m, 7H), 3,48-3,40 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).	0,0025
57	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,87 (s, 4H).	0,0025

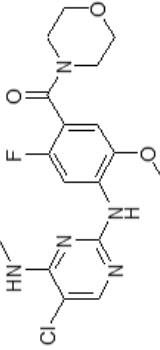
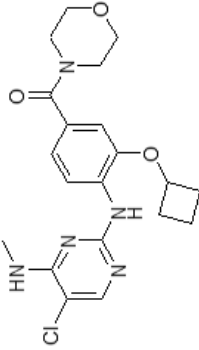
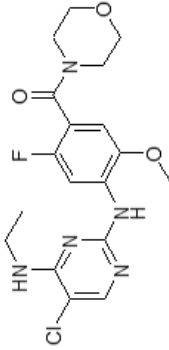
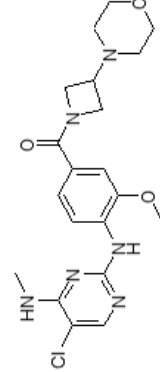
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Kg
60	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (500 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 – 3,78 (m, 3H), 3,63 – 3,59 (m, 1H), 3,57 – 3,53 (m, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,26 (d, 3H);	0,0027
62	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,24 – 7,05 (m, 2H), 4,63 (dd, 3H), 3,93 (d, 3H), 3,67 (ddd, 3H), 2,91 (d, 2H), 1,83 (t, 2H);	0,0045
63	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (d, 3H), 1,72 (d, 5H);	0,0020
64	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (500 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 – 3,73 (m, 3H), 3,61 (d, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 2,90 (d, 3H), 1,25 (d, 3H)	0,0042

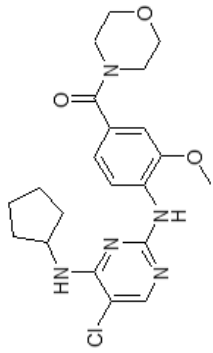
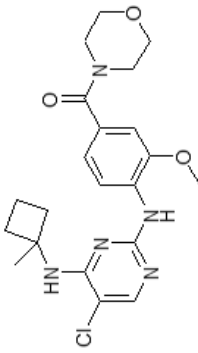
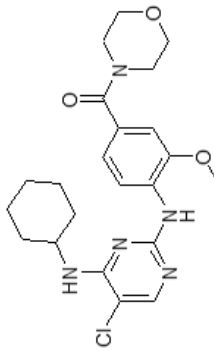
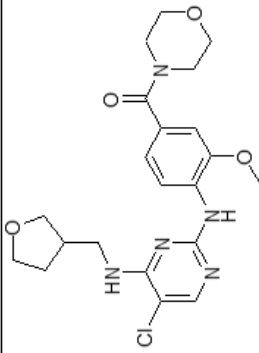
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _G
65	N-(3-amino-propil)-4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida			0,0023
66	[4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) □□8,39 (d, J = 8,2, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (m, 8H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 0,86 – 0,78 (m, 2H), 0,69 – 0,61 (m, 2H)	0,0359
67	[4-(5-cloro-4-iso-butilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68 – 3,42 (m, 8H), 3,21 (t, 3H), 1,98 (dt, 1H), 0,90 (d, 6H).	0,0040
68	[4-(5-cloro-4-propil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, 8H), 1,68 – 1,51 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).	0,0019

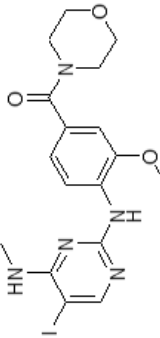
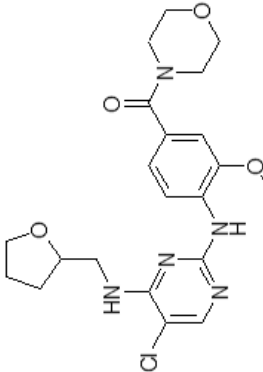
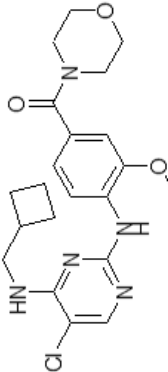
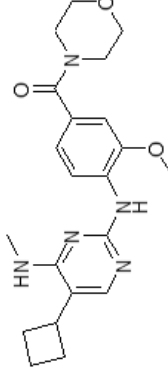
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
69	[4-(5-cloro-4-iso-propilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,38 – 4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, 8H), 1,22 (d, 6H).	0,0072
70	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-[4-ciclo-propanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,42 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 3,88 (d, 3H), 3,63 (d, 8H), 2,91 (d, 3H), 1,97 (s, 1H), 0,81 – 0,66 (m, 4H).	0,0022
71	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 1,05 (s, 6H)	0,0024
72	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-[3-trifluoro-metil-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,62 (m, 3H)	0,0064
73	1-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H)	0,0041

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
74	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil]-[4-ciclobutil-piperazin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,4 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,25 (s, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,62 (m, 2H)	0,0023
75	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil]-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-metanona			0,0038
76	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil]-[4-metoxi-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,2, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,2, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,50 - 3,38 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).	0,0024
77	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil]-[(R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,7, 1H), 8,14 (d, J = 8,2, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).	0,0051
78	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil]-[4-oxetan-3-il-piperazin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,7, 1H), 8,14 (d, J = 8,2, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3, 1H), 4,54 (t, J = 6,5, 2H), 4,44 (t, J = 6,1, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).	0,0080

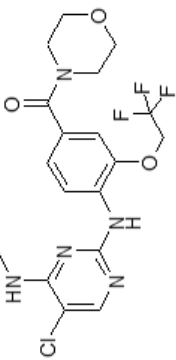
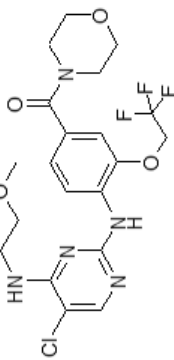
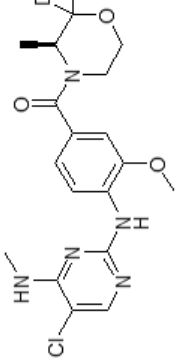
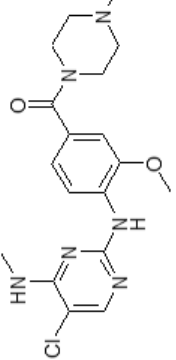
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
79	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-iso-propoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,73 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 36,7 Hz, 8H), 2,93 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	0,0156
80	{4-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,56 (d, J = 33,7 Hz, 8H), 1,15 (s, 1H), 0,46 – 0,37 (m, 2H), 0,26 (d, J = 4,6 Hz, 2H).	0,0027
81	[4-(5-cloro-4-ciclo-butilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,1, 4,9 Hz, 2H), 4,52 (dd, J = 16,1, 7,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, J = 35,5 Hz, 8H), 2,26 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 1,75 – 1,60 (m, 2H).	0,0015
82	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-hidroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 3,54 (d, J = 36,7 Hz, 8H), 2,91 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,0289

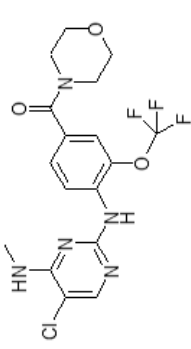
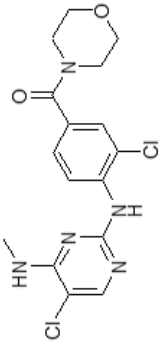
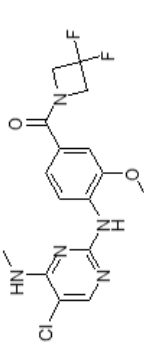
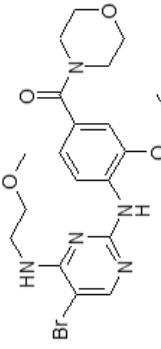
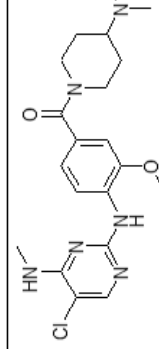
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
84	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,0055
86	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclo-butoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,90 – 4,69 (m, 1H), 3,55 (m, 8H), 2,92 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,68 (m, 1H).	0,0028
87	[4-(5-cloro-4-etil-amino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,99 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (m, 8H), 3,49 – 3,39 (m, 2H), 1,18 (t, 3H).	0,0025
89	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[3-morfolin-4-il-azetidina-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,45 (d, J = 8,2, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 4,1, 1H), 7,25 (d, J = 9,3, 2H), 4,45 – 4,31 (m, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 14,9, 9,3, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (dd, J = 9,8, 7,5, 1H), 3,59 (t, J = 4,3, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,92 (d, J = 4,6, 3H), 2,32 (s, 4H).	0,0027

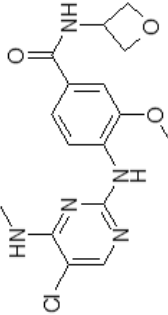
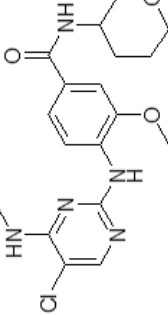
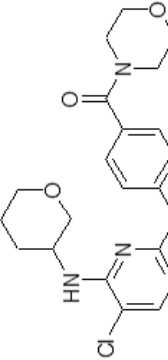
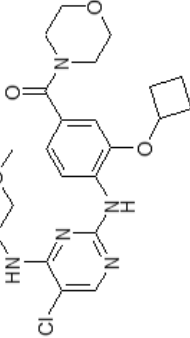
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _g
90	[4-(5-cloro-4-ciclo-pentilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, J = 33,8 Hz, 8H), 1,97 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,59 (m, J = 11,5, 7,5 Hz, 4H).	0,0039
91	{4-[5-cloro-4-(1-metil-ciclobutil-amino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,09 - 6,88 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (d, J = 37,1 Hz, 8H), 2,32 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,78 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H).	0,0024
92	[4-(5-cloro-4-ciclo-hexilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, J = 34,3 Hz, 8H), 1,83 (dd, J = 48,5, 11,4 Hz, 4H), 1,65 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,48 - 1,22 (m, 4H), 1,14 (d, J = 12,6 Hz, 1H).	0,0061
93	(4-{5-cloro-4-[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-il-amino}-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 13,8, 7,9 Hz, 1H), 3,67 - 3,44 (m, 8H), 3,38 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,93 (dd, J = 12,4, 5,8 Hz, 2H), 1,63 (dd, J = 12,3, 5,4 Hz, 2H).	0,0141

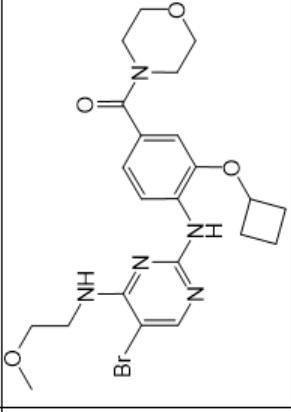
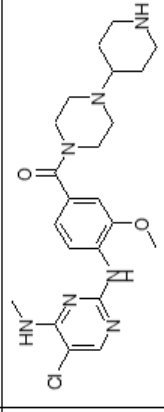
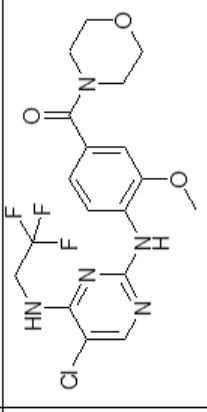
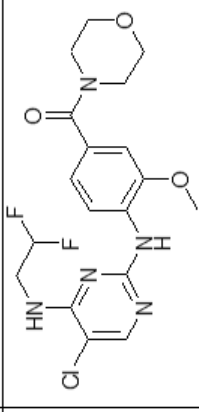
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
94	[4-(5-yodo-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = \square 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,56 (m, 8H)	0,0008
99	(4-[5-cloro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,23 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 3,65 - 3,47 (m, 8H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 1,96 - 1,74 (m, 3H), 1,70 - 1,53 (m, 1H).	
100	{4-[5-cloro-4-(ciclobutilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, J = 34,2 Hz, 8H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 1,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,82 (dd, J = 13,9, 6,2 Hz, 2H), 1,74 (dd, J = 18,4, 7,4 Hz, 2H).	
102	[4-(5-ciclobutil-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = \square 8,39 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (m, 8H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 0,86 - 0,78 (m, 2H), 0,69 - 0,61 (m, 2H)	0,4275

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _g
103	{4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = \square 8,60 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,50 (d, J = 4,7, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (m, 8H), 2,87 (d, 3H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 2,02 – 1,91 (m, 3H), 1,24 (s, 2H)	0,0895
104	{4-[5-cloro-4-(2-ciclopropil-etil-amino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxifenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,65 – 3,43 (m, 8H), 1,49 (dd, J = 14,6, 7,1 Hz, 2H), 0,71 (s, 1H), 0,47 – 0,34 (m, 2H), 0,06 (d, J = 3,8 Hz, 2H).	0,0018
105	{4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxifenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 – 3,45 (m, 12H), 3,26 (d, J = 9,4 Hz, 3H).	0,0094
106	{4-[5-cloro-4-(ciclopentimetil-amino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxifenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, J = 34,6 Hz, 8H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 1,73 – 1,44 (m, 6H), 1,29 (dd, J = 11,7, 7,1 Hz, 2H).	0,0039

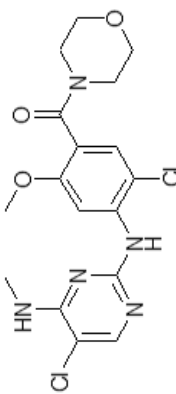
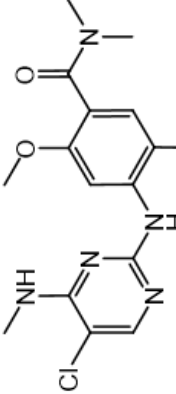
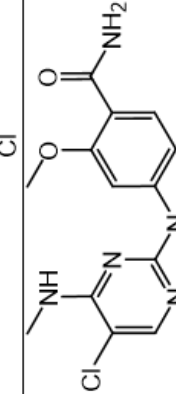
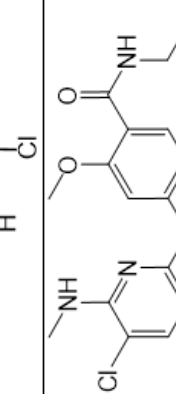
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
108	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,92 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 3,56 (m, 8H), 2,91 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,0004
109	[4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,92 (m, 2H), 3,52 (m, 12H), 3,26 (s, 3H).	0,0096
111	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-2,2-dideutero-3-metil-morfolin-4-il)-metanona			
112	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona			

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
113	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-trifluoro-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona			
115	[3-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona			0,006
117	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[3,3-difluoro-azetidina-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,64 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,15 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,93 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,85 - 2,59 (m, 2H).	
118	{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-etoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,07 - 6,93 (m, 3H), 4,16 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,69 - 3,38 (m, 12H), 3,28 (s, 3H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	
119	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-dimetil-amino-piperidina-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,87 (d, 3H), 2,97 (s, 6H), 2,91 (d, 3H).	

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
120	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-oxetan-3-il-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,93 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	
121	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidropiran-3-il)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H).	
122	{4-[5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-3-il-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86-3,74 (m, 3H), 3,56 (m, 8H), 3,46-3,11 (m, 64H), 1,93 (s, 1H), 1,77-1,52 (m, 3H).	
123	{4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-ciclo-butoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,25 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,87-4,72 (m, 1H), 3,68-3,35 (m, 12H), 3,28 (s, 3H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,74-1,56 (m, 1H).	

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Kg
124	<p>{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-ciclo-butoxi-fenilij}-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,02 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,90 – 4,67 (m, 1H), 3,67 – 3,41 (m, 12H), 3,27 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,26 – 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,68 (m, 1H).</p>	
125	<p>[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenilij]-[4-piperidin-4-il-piperazin-1-il]-metanona</p>			
126	<p>{4-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenilij}-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,56 (d, J = 36,1 Hz, 8H).</p>	
127	<p>{4-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenilij}-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,39 – 6,03 (m, 1H), 3,86 (d, J = 19,1 Hz, 3H), 3,87 – 3,69 (m, 2H), 3,56 (d, J = 35,6 Hz, 8H).</p>	

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
129	[3-bromo-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 3,67 - 3,38 (m, 8H), 2,87 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	
133	(3-metoxi-4-(5-metoxi-4-(metil-amino)pirimidin-2-ilamino)fenil) (morfolino)metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,56 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 3H), 3,92 (d, 3H), 3,75 (d, 3H), 3,65 - 3,46 (m, 8H), 2,86 (d, 3H).	0,259
134	N-(3-aminopropil)-4-(5-cloro-4-(metil-amino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida			
135	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-prop-1-iril-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46 (d, J = 8,3, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,9, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,52 (s, 4H), 2,91 (d, J = 4,6, 3H), 2,08 (s, 3H).	

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
137	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,52 (t, J = 4,3, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,92 (d, J = 4,6, 3H).	
140	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H).	0,0118
141	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,27 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (t, J = 2,2 Hz, 3H).	0,0093
142	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,27 (s, 1H), 8,20 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 3H).	0,0110

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
143	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 5H), 2,96-2,88 (m, 5H).	0,01533
144	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,94 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,0113
145	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-N-ciclo-propil-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (t, J = 4,5 Hz, 3H), 2,82 (tq, J = 7,4, 3,7 Hz, 1H), 0,73-0,66 (m, 2H), 0,59-0,53 (m, 2H).	0,01003
146	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,47 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,40 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,12 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,06 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 1,94 (s, 2H).	0,0078

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
147	[5-cloro-4-(4-etil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,38 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (d, J = 11,5 Hz, 4H), 3,66-3,56 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	0,0034
148	5-cloro-N-ciclo-propil-4-(4-etil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,48 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,61 (qd, J = 7,3, 5,2 Hz, 2H), 2,92 (tq, J = 7,1, 3,7 Hz, 1H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,89-0,83 (m, 2H), 0,60-0,55 (m, 2H).	0,0035
149	5-cloro-4-(4-etil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,49 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,69-3,55 (m, 6H), 3,41 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	0,0093
150	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxifenil]-piperazin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,51 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,70 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H).	0,0089

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
151	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxifenil]-[4-dimetil-amino-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 0,5H), 7,23 (s, 0,5H), 4,43 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,35 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,81 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,32 (s, 2H).	0,0028
152	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxifenil]-[3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,10 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,93-2,86 (m, 3H), 1,98-1,80 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H).	0,0086
153	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-oxetan-3-il-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,67 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,97 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,0274
154	5-cloro-N-ciclo-propil-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,15 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,97-2,91 (m, 1H), 0,91-0,84 (m, 2H), 0,64-0,58 (m, 2H).	0,0052

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
155	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,40 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,07-3,94 (m, 4H), 3,12 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,32-2,11 (m, 2H), 2,04 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,68 (s, 2H).	0,0045
156	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,44 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,98-1,81 (m, 4H).	0,0074
157	N-tert-butil-5-cloro-4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,12 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H)	0,0282
158	5-cloro-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-metilamino-5-tri-fluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 6H), 2,93-2,85 (m, 3H).	0,0068

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
159	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,15-8,02 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,86 (s, 2H)	0,01151
160	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,30 (s, 1H), 8,16 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,29 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 1,13 (s, 6H)	0,01179
161	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-[4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,77 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,93 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,36 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,33-1,20 (m, 1H)	0,0036
162	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-[2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,14 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,46 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 3H), 3,19-3,30 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 3H)	0,0069

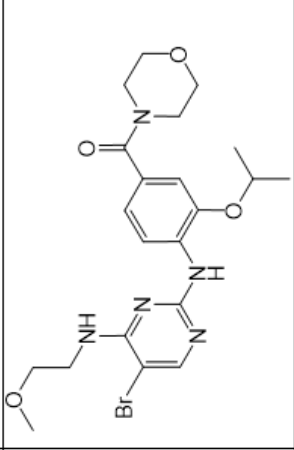
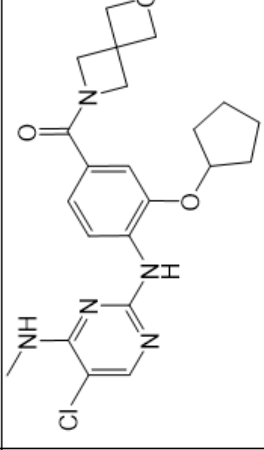
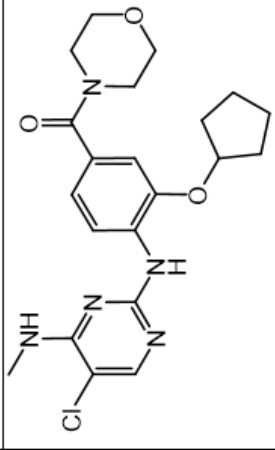
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
163	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,15-8,03 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,76 (dt, J = 16,0, 5,4 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 3,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,03-2,82 (m, 7H)	0,0078
164	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-(1-metil-ciclobutil)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,27 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,97 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 3H).	0,01308
165	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-[1,4]-oxazepan-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,42 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,93-3,71 (m, 4H), 3,79-3,58 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 2,95 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,72 (s, 1H).	0,0057
166	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-[(2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 4H), 2,73 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 3H), 1,03 (s, 3H).	0,02613

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
167	1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,31 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,75 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,86 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 5H).	0,0033
168	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-N-(2-hidroxi-propil)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,21 (s, 1H), 8,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,87 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	0,01026
169	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-[3-hidroxi-azetidina-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,49 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,98-2,92 (m, 3H).	0,0054
170	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,97 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H).	0,0139
171	1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,05 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 3,78-3,64 (m, 4H), 3,55-3,19 (m, 4H), 2,88-2,81 (m, 3H), 2,28-2,00 (m, 2H).	0,0045

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
172	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxifenil]-((3R,5S)-dimetil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,14 (s, 1H), 8,02 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,42 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,83-2,53 (m, 7H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,02 (s, 2H), 0,92 (s, 2H).	0,0333
173	5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 2,95 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,84 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H).	0,0015
174	5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-N-oxetan-3-il-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,73 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,96 (d, J = 4,3 Hz, 3H).	0,0041
175	5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,63 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,16 (s, 6H).	0,0079

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
176	[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-piperazin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,30 (d, J = 15,4 Hz, 3H), 3,14 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,82 (s, 2H).	0,0041
177	1-[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzoi]-pirrolidina-3-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,66 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,88-3,75 (m, 4H), 3,63-3,49 (m, 4H), 2,94 (t, J = 3,9 Hz, 3H), 2,37-2,10 (m, 2H).	0,0029
178	1-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzoi]-pirrolidina-3-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,38 (dd, J = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,08 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,67 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 4,3, 2,3 Hz, 3H), 2,39-2,13 (m, 2H).	0,0018
179	[5-cloro-2-etoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,67 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,11 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, βH).	0,02472

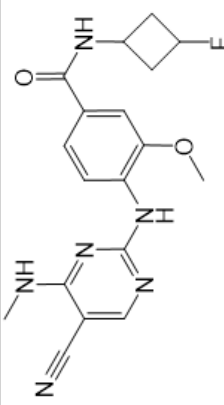
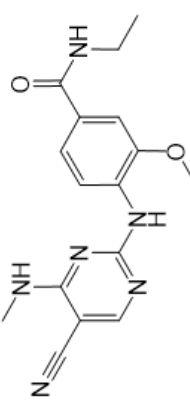
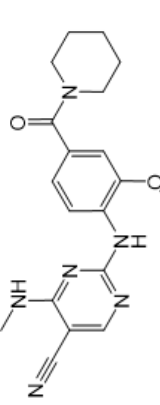
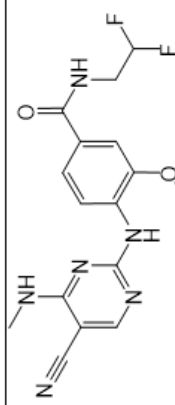
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _G
180	2-fluoro-5-metoxi-N-metil-4-(4-metil-amino-5-trifluoro-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,37 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,98 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,82 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,0047
181	5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-N-metil-4-(4-metil-amino-5-trifluoro-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,44 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,13 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).	0,0063
183	1-{2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-4-metil-amino-pirimidin-5-il}-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 9,21 – 9,05 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,2, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,3, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (s, 8H), 2,99 (d, J = 4,8, 3H), 2,45 (s, 3H).	0,0682
185	{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,27 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,12 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (m, 12H), 3,27 (s, 3H).	0,0069

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Kg
186	<p>{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-iso-propoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15 - 7,00 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,72 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,71 - 3,40 (m, 12H), 3,28 (s, 3H), 1,33 (d, 6H).</p>	0,0135
188	<p>[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-ciclo-pentiloxi-fenil]-(2-oxa-6-aza-espiro-[3.3]hept-6-il)-metanona</p>		<p>RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,56 (dm, 8H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 6H).</p>	0,0063
189	<p>[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-ciclo-pentiloxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,96 (sm, 1H), 3,56 (dm, 8H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,02 - 1,85 (m, 2H), 1,73 (tm, 6H).</p>	0,012603

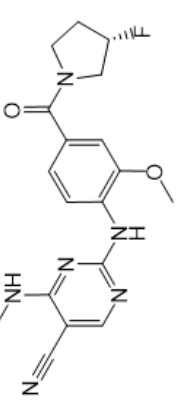
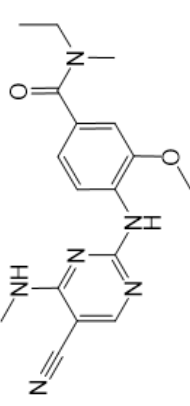
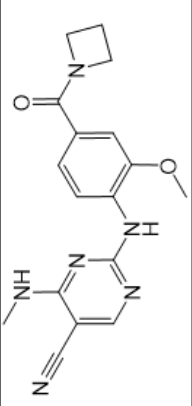
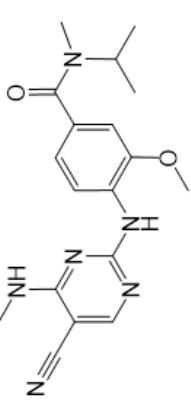
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
190	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,23 (d, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,0063
191	2-(2-metoxi-4-(2,2,6,6-tetrafluoromorfolina-4-carbonil)fenil-amino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 2H), 4,32 (t, J = 8,6 Hz, 4H), 3,91 (s, 3H), 2,90 (s, 3H)	0,0208
192	2-(4-(4,4-difluoro-piperidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino)-4-(metilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,59 (br s, 4H), 2,88 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,12 - 1,96 (m, 4H)	0,0149
193	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclo-propil-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 3,66 - 3,41 (m, 8H), 2,88 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 0,99 - 0,91 (m, 2H), 0,63 - 0,57 (m, 2H).	0,0239

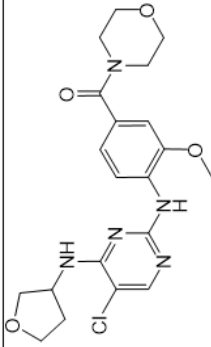
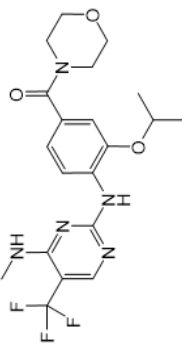
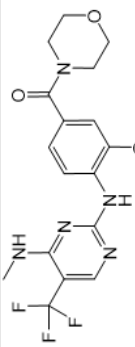
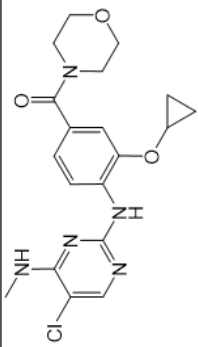
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
194	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-(3,3-difluorociclobutil)-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,37-4,19 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,06-2,84 (m, 5H), 2,84-2,63 (m, 2H).	0,0065
195	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclo-propilmetil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,33-8,17 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,15 (ap. t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,21-0,90, m, 1H), 0,64-0,35 (m, 2H), 0,30-0,12 (m, 2H).	0,0042
196	2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84-3,54 (m, 5H), 2,89 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,27-2,00 (m, 2H).	0,0060
197	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,43-8,27 (m, 3H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,89 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,78 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,0066

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Kg
198	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,33 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,97 (s, 6H), 2,85 (d, J = 3,6 Hz, 3H).	0,01240
199	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N,N-di-etil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,32 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,42-3,30 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 1,11 (t, J = 6,8 Hz, 6H).	0,0068
200	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-iso-propil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,10 (dq, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,90 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,0044
201	2-[2-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil-amino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,17 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,46 (t, J = 6,6 Hz, 4H), 2,89 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,92-1,78 (m, 4H).	0,01467

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
202	2-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 4,2, 2,6 Hz, 2H), 4,75-4,00 (m, 5H), 3,91 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,90 (d, J = 2,0 Hz, 3H).	0,01385
203	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,40-8,33 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,0096
204	2-[2-metoxi-4-(piperidina-1-carbonil)-fenil-amino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,32 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,45 (br s, 4H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,68-1,45 (m, 6H).	0,0033
205	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2,2-difluoro-etil)-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,76 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,25-5,97 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82-3,56 (m, 2H), 2,90 (s, 3H).	0,0121

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
206	N-tert-butil-4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).	0,0046
207	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-N-isopropil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,32 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,10-3,88 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,87 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,15 (m 9H).	0,0054
208	2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 89 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,54-2,37 (m, 2H).	0,0081
209	2-[4-(3,3-difluoro-azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 4,90-4,40 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,90 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,02382

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _g
210	2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,49 (m, 5H), 2,89 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,22-1,95 (m, 2H).	0,0093
211	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,33 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50-3,20 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,88 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	0,01700
212	2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,34 (br s, 2H), 4,04 (br s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,89 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,36-2,18 (m, 2H).	0,0264
213	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-iso-propil-3-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,10-3,88 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	0,0068

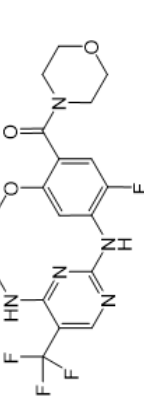
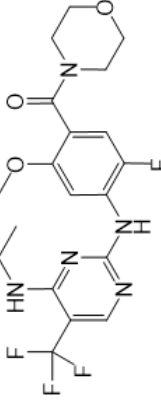
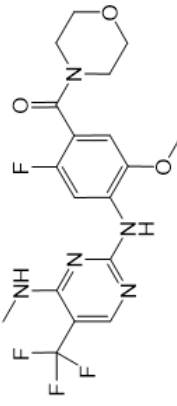
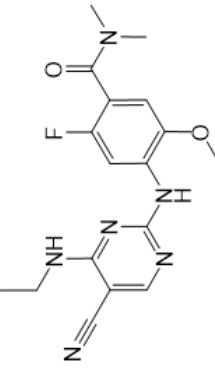
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
214	{4-[5-cloro-4-(tetra-hidro-furan-3-il-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,16 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 15,4, 4,8 Hz, 2H), 3,96 – 3,78 (m, 5H), 3,73 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 21,4 Hz, 8H), 2,20 (dd, J = 12,8, 6,7 Hz, 2H), 2,11 – 1,90 (m, 2H).	0,0184
215	[3-isopropoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,26 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,73 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 38,1 Hz, 8H), 2,94 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	0,0094
216	[3-etoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluoro-metil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 38,1 Hz, 8H), 2,93 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	0,0042
217	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclo-propoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,57 (d, J = 33,3 Hz, 8H), 2,91 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 0,88 – 0,69 (m, 4H).	0,0020

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K ₆
218	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclo-propoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,57 (d, J = 36,5 Hz, 8H), 0,87 – 0,70 (m, 4H).	0,0025
219	{4-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 34,4 Hz, 8H), 3,44 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H).	0,0264
220	2-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2,5-di-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,49 (dd, J = 24,0, 5,0 Hz, 8H), 2,94 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,0034
221	2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2,5-di-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,15 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,49 (dd, J = 24,0, 5,2 Hz, 8H), 2,94 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,0087

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
222	2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,51 (d, J = 19,1 Hz, 8H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,0090
223	2-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,51 (d, J = 17,5 Hz, 8H), 2,88 (d, J = 4,2 Hz, 3H).	0,0052
227	2-[2,5-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,49 (d, J = 24,9 Hz, 8H), 2,96 (s, 3H).	0,0037
228	N-(3-amino-propil)-5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-benzamida			0,0038

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
229	{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona			0,0041
230	{4-[5-cloro-4-(2-metoxi-propil-amino)pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona			0,0096
231	4-(5-cloro-4-(metil-amino)pirimidin-2-il-amino)-N,N,3-trimetilbenzamida			
232	(4-(5-cloro-4-(metil-amino)pirimidin-2-il-amino)-3-metil-fenil)(morfolino)-metanona			0,0074

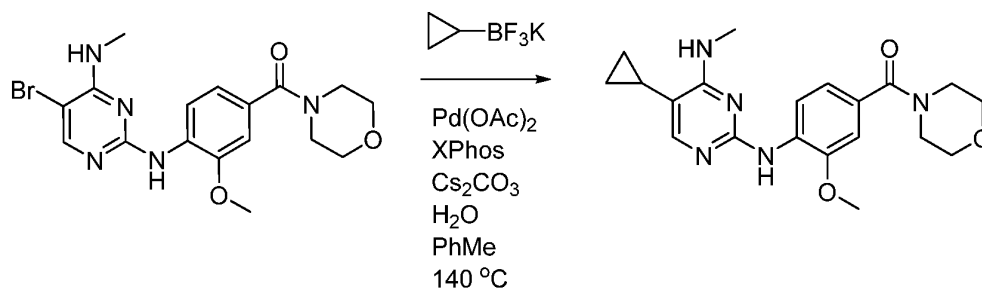
Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
233	(4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metilfenil)(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona			0,0061
234	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il-amino)-3-(trifluorometoxi)fenil)-(morfolino)-metanona			0,0032
235	(4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il-amino)-3-(trifluorometoxi)fenil)-(morfolino)-metanona			0,0112
236	(5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il-amino)fenil)-(perdeuteromorfolino)metanona			0,0042

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
237	(5-fluoro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)-(morfolino)-metanona			0,0048
238	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluoro-2-metoxifenil)-(morfolino)-metanona			0,0014
239	[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona			0,0029
240	4-(5-ciano-4-etilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-fluoro-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida			0,0098

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
241	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)-2-fluoro-3-metoxifenil)-(morfolino)-metanona			0,0018
242	(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)-2-fluoro-3-metoxifenil)-metanona			0,0028
243	(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(2-fluoro-3-metoxi-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)-metanona			0,0114
245	2-(4-((3S,4S)-3,4-difluoropirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino)-4-(metilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo			0,0135

Ej.	nombre	estructura	RMN- ¹ H	Kg
246	(5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona			0,0050
247	(2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona			0,0027
248	2-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-N-metil-4-(4-(metil-amino)-5-(trifluoro-metil)pirimidin-2-ilamino)benzamida			0,0092
249	((2S,6R)-2,6-di-metilmorfolino)(2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)-metanona			0,0080
251	(2-etoxi-5-fluoro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)-(morfolino)-metanona			0,0193

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
252	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)-3-isopropoxifenil)-(morfolino)-metanona			0,0045
253	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)-2-fluoro-3-isopropoxifenil)-(morfolino)-metanona			0,206
254	(4-(5-cloro-4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil)-(morfolino)-metanona			0,0121
255	(4-(5-cloro-4-(pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil)-(morfolino)-metanona			0,0179

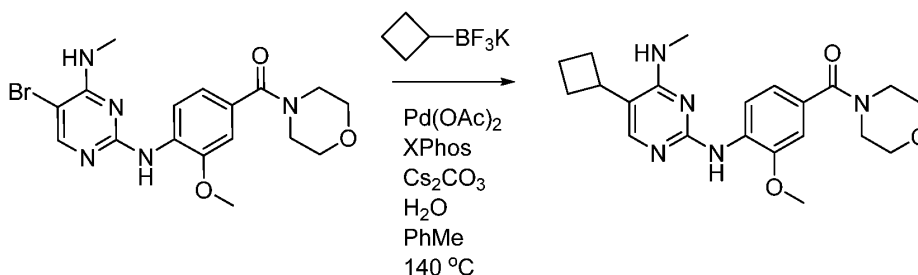
Ejemplo 2 [4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona

5 En un tubo de microondas se añaden 4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil(morfolino)-metanona (56 mg, 0,13 mmol), ciclopropiltrifluorborato potásico (39 mg, 0,27 mmol), carbonato de cesio (0,13 g, 0,40 mmol), tolueno (1,8 ml) y agua (0,2 ml). Se desgasifica la mezcla por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. Se añaden XPhos (6,4 mg, 0,013 mmol) y acetato de paladio (2 mg, 0,01 mmol). Se calienta la mezcla reaccionante en un microondas Biotage a $140\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 minutos. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra. Se purifica el producto en bruto por RP-HPLC, obteniéndose el producto deseado (12,6 mg, 25 %).

Los compuestos adicionales obtenidos usando el procedimiento anterior se recogen en la anterior Tabla 4.

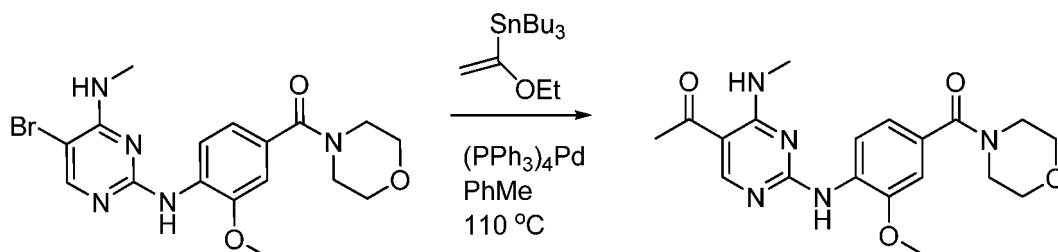
Ejemplo 3 (4-(5-ciclobutil-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona

15



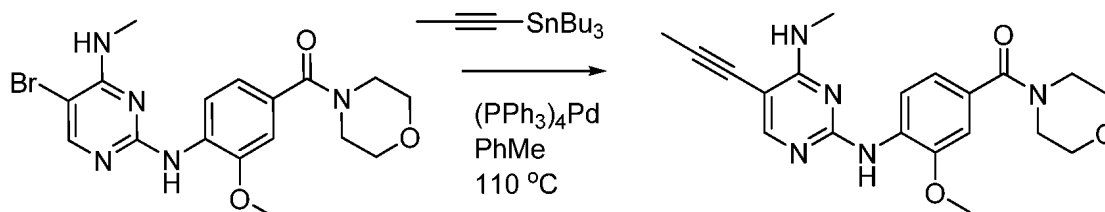
20 En un tubo de microondas se añadieron 4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil(morfolino)-metanona (100 mg, 0,24 mmol), ciclobutiltrifluorborato potásico (177 mg, 1,1 mmol), carbonato de cesio (0,23 g, 0,71 mmol), tolueno (2,9 ml) y agua (0,3 ml). Se desgasifica la mezcla por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. Se añade di-(1-adamantil)-n-butilfosfina (19 mg, 0,053 mmol) y acetato de paladio (2,6 mg, 0,026 mmol). Se sella el tubo que contiene la mezcla reaccionante y se calienta a $11\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Se purifica el producto en bruto por RP-HPLC, obteniéndose el producto deseado (8,1 mg, 8,6 %).

25 Los compuestos adicionales obtenidos usando el procedimiento anterior se recogen en la anterior Tabla 4.

Ejemplo 4 1-{2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-il}-etanon

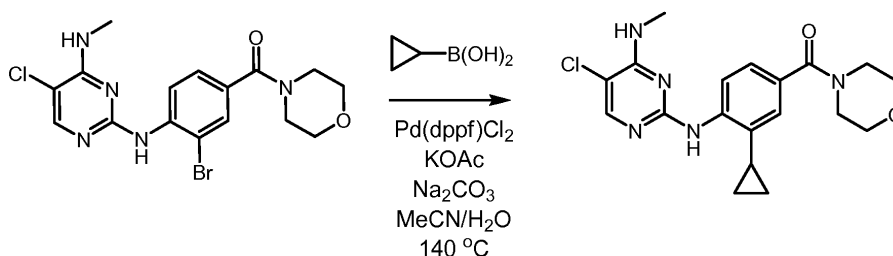
30 En un tubo sellado se agita a $110\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora una mezcla de 4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil(morfolino)metanona (100 mg, 0,24 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (36 mg, 0,03 mmol), tributiltoxivinil-estaño (0,16 ml, 0,47 mmol) y tolueno. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con EtOAc del 0 al 100 % en heptano), obteniéndose el producto en bruto. La purificación del producto en bruto se realiza por HPLC en fase inversa (9 mg, 10 %). Los compuestos adicionales obtenidos usando el procedimiento anterior se recogen en la anterior Tabla 4.

35

Ejemplo 5 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-prop-1-inil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona

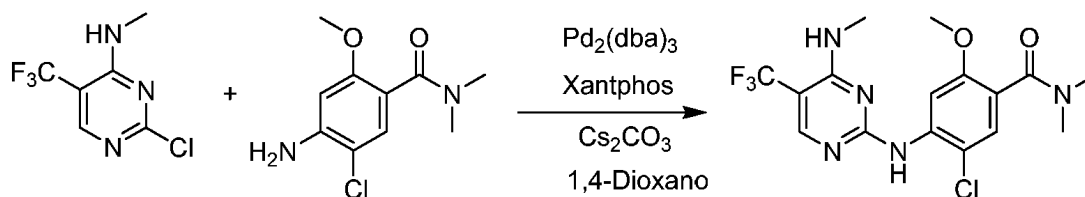
- 5 En un tubo sellado se agita a 110 °C durante 1 hora una mezcla de (4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (140 mg, 0,233 mmol), Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0,04 mmol), tributil(prop-1-inil)estano (0,20 ml, 0,66 mmol) y tolueno (5 ml). Se filtra la mezcla de reacción y se concentra. La purificación del producto en bruto se realiza por HPLC en fase inversa (9 mg, 10 %). Los compuestos adicionales obtenidos usando el procedimiento anterior se recogen en la anterior Tabla 4.

10

Ejemplo 6 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-fenil]-morfolin-4-il-metanona

- 15 En un vial de microondas equipado con una varilla agitadora se pesa una mezcla de [3-bromo-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona (0,0500 g, 0,117 mmol), acetato potásico (0,0172 g, 0,176 mmol), carbonato sódico (0,0186 g, 0,176 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II) (0,00478 g, 0,00585 mmol). Se añaden acetonitrilo (0,94 ml, 18 mmol) y agua desgasificada (0,3 ml, 20 mmol), se desgasifica la mezcla de reacción con nitrógeno durante 4 min y se calienta a 140 °C por irradiación de microondas durante 80 min. Se filtra la mezcla a través de Celite, eluyendo con acetato de etilo y se concentra en vacuo. La purificación del producto en bruto se realiza por HPLC en fase inversa.

20

Ejemplo 7: 5-cloro-2-metoxi-4-N,N-dimetil-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida

25

- 30 Se desgasifica con nitrógeno durante 5 minutos una mezcla de la 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N,N-dimetilbenzamida (110 mg, 0,48 mmol), 2-cloro-4-(metilamino)-5-trifluormetil-pirimidina (50 mg, 0,23 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (11 mg, 0,012mmol), xantphos (14 mg, 0,024 mmol), carbonato de cesio (235 mg, 0,72 mmol) y 1,4-dioxano y después se calienta a 100 °C durante 2 horas. Se enfría la mezcla, se diluye con DCM (10 ml), se lava con agua, se seca (MgSO₄) y se concentra a sequedad con vacío. Se tritura el residuo en éter de dietilo, obteniéndose el compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido, 45 mg, 47 %.

30

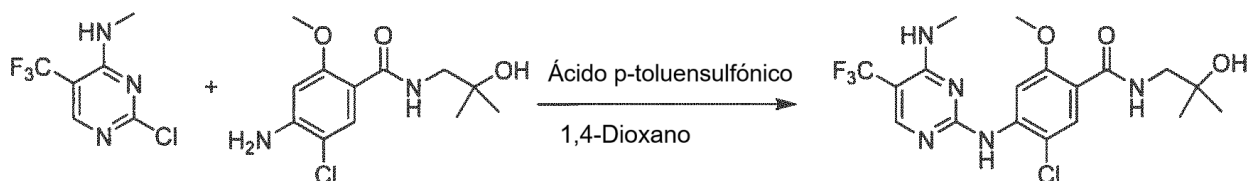
Los compuestos adicionales obtenidos usando el procedimiento anterior se recogen en la Tabla 5 a continuación.

35

Tabla 1

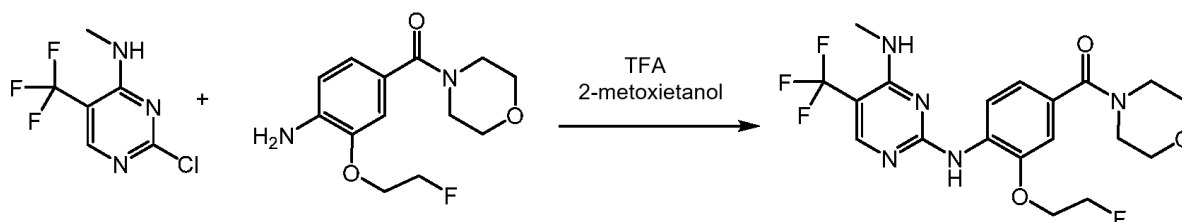
Ej.	Nombre	Estructura	RMN-H ¹	K _i
256	[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,44 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,91 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (d, J = 9,1 Hz, 4H), 3,71-3,54 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,002
257	4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,70 (s, 7H), 3,65-3,55 (m, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,002
258	[5-cloro-4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,41 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (d, J = 11,6 Hz, 4H), 3,59 (dt, J = 13,4, 7,2 Hz, 4H), 3,32 (d, J = 18,3 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	0,005

Ejemplo 8: 5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida

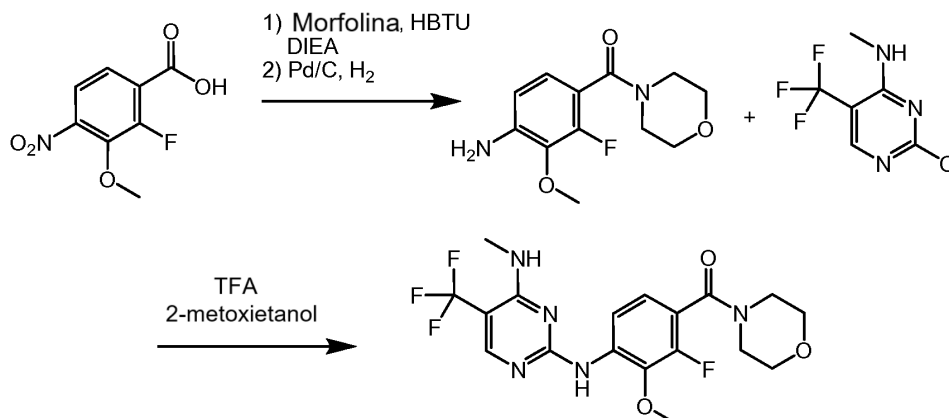


10 Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la Tabla 6 a continuación.

Ejemplo 9 (3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)(morfolino)metanona



Ejemplo 10 (2-fluoro-3-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona



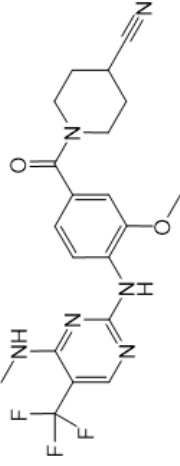
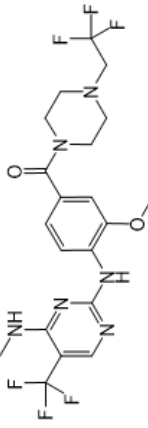
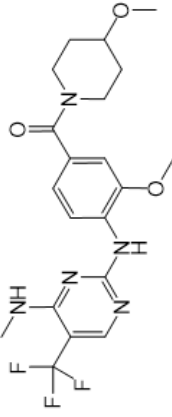
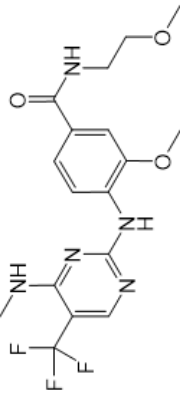
- 5 A una suspensión del ácido 2-fluoro-3-metoxi-4-nitro-benzoico (180 mg, 0,97 mmol) en DCM (8 ml) se añaden morfolina (0,17 ml, 1,9 mmol), DIEA (0,25 ml) y HBTU (0,4 g, 1,05 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con DCM (3x). Se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash, obteniéndose (2-fluoro-3-metoxi-4-nitro-fenil)(morfolino)metanona (0,20 g, 83 %).
- 10 Con presión de hidrógeno se agita una suspensión de (2-fluoro-3-metoxi-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (0,20 g) y paladio al 10 % sobre carbón (0,1 g) en etanol durante 18 horas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra, obteniéndose la (4-amino-2-fluoro-3-metoxi-fenil)(morfolino)metanona.
- 15 Se agita a 95 °C durante 2 horas una mezcla de la (4-amino-2-fluoro-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (0,18 g, 0,72 mmol) y la 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-4-amina (0,10 g, 0,47 mmol) en una solución de 2-metoxietanol (2 ml) y TFA (0,055 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto del título. Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la Tabla 6 a continuación.
- 20

Tabla 6

Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
265	5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,95 (t, J = 4,3 Hz, 3H) 1,61-1,55 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 2H).	0,0042
266	5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,62 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,95 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,84 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,0046
267	[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,93 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H).	0,0080
268	[3-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-il-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,2, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,2, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (m, 12H), 1,93 (m, 4H).	0,019

Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
269	[3-ciclobutoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 3,55 (dm, 8H), 2,93 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,24 – 2,02 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).	0,0025
270	N-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,28 (br, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,93 (m, 4H), 2,77 (br, 2H).	0,0015
271	3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-N-oxetan-3-il-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,01 (dd, 1H), 4,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,93 (d, J = 4,2 Hz, 3H).	0,0037
272	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,30 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,73 (m, 4H).	0,0017

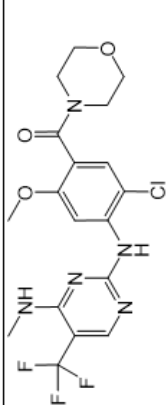
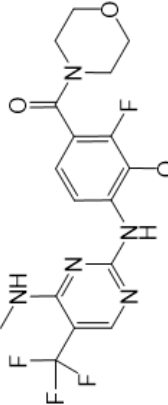
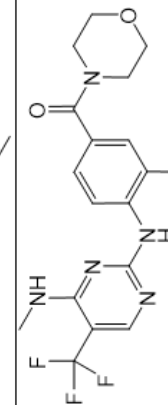
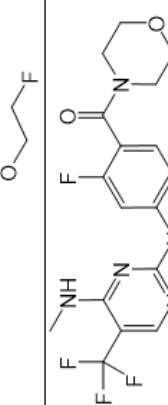
Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
273	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-[2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 4,63 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 – 3,41 (m, 4H), 2,92 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,97 – 1,65 (m, 2H).	0,0033
274	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona		n	0,0041
275	N,N-dietil-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,91 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,12 (s, 6H).	0,0033
276	(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (m, 7H), 2,32 (s, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,76 (s, 2H), 1,34 (m, 2H).	0,0008
277	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,92 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 1,08 (s, 6H).	0,0049

Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
278	1-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,92 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,75 (m, 2H).	0,0017
279	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,52 (s, 4H), 3,23 (m, 2H), 2,92 (d, 3H), 2,65 (s, 4H).	0,0020
280	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]- (4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,44 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,91 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,46 (s, 2H).	0,0016
281	3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-benzamidina		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,56 - 8,30 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,27 (m, 5H), 2,93 (d, J = 4,2 Hz, 3H).	0,0023

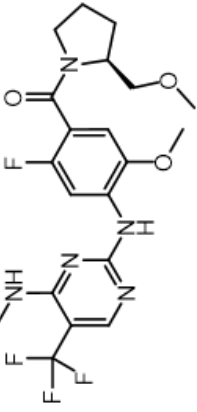
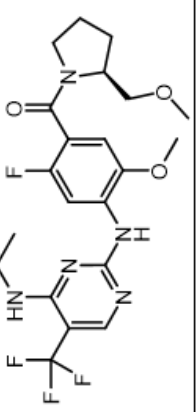
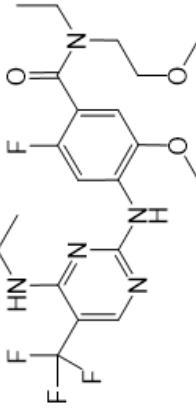
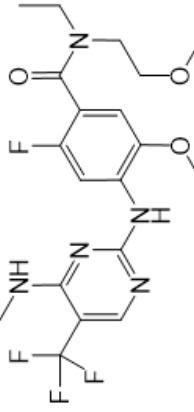
Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
282	3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 - 8,01 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (s, 1H), 2,93 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,78 (d, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,94 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).	0,0006
283	N-(4,4-difluorociclohexil)-3-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 - 8,11 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,63 - 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,93 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,06 (s, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).	0,0011
284	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona			0,0128
285	[3-ciclopropil-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,04 - 6,98 (m, 1H), 3,95 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (dm, 8H), 2,93 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,37 - 1,20 (m, 1H), 0,66 - 0,55 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	0,00646

Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
286	[3-ciclobutilmetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,27 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,56 (dbr, 8H), 2,91 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,78 (dd, 1H), 2,18 – 1,99 (m, 2H), 1,89 (m, 4H).	0,00519
287	N-etil-3-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida			
288	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-5-cloro-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,56 (m, 6H), 3,18 (m, 2H), 2,92 (m, 3H).	0,0026
289	[3-ciclopropil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,71 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8, 1H), 7,22 (d, J = 8,0, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 2,86 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).	0,0200

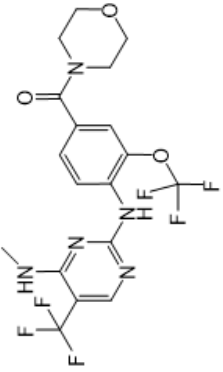
Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
290	[3-bromo-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,64 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3, 1H), 7,15 (d, J = 3,4, 1H), 3,55 (m, 8H), 2,86 (d, J = 4,2, 3H).	0,0075
291	[3-cloro-4-(4-metil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,6, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,60 (s, 4H), 2,86 (d, J = 4,2, 3H).	0,017
292	[2-cloro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,51 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,32 (d, J = 4,0, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 - 3,49 (m, 6H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 2,94 (d, J = 4,3, 3H).	0,0020
293	[2-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 - 3,60 (m, 4H), 3,60 - 3,48 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 3H), 2,92 (d, J = 4,5, 3H).	0,0027
295	(5-cloro-4-(5-cloro-4-(metilamino)-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil)(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 9,2, 4,6, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,52 (t, J = 4,3, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,92 (d, J = 4,6, 3H).	0,0060

Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
296	[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,59 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 12,0, 7,5, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,53 (t, J = 4,4, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,90 (d, J = 4,3, 3H).	0,0020
297	[2-fluor-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5, 1H), 7,25 (d, J = 3,6, 1H), 7,08 (t, J = 7,8, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (m, 6H), 2,91 (d, J = 4,2, 3H).	0,0145
298	[3-(2-fluor-etoxi)-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, J = 8,3, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,24 (d, J = 4,3, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,3, 1H), 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,80 - 4,72 (m, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 3,56 (d, J = 37,5, 8H), 2,93 (d, J = 4,4, 3H).	0,0024
300	[5-etoxi-2-fluor-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,35 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,59 (m, 6H), 2,95 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	0,0009

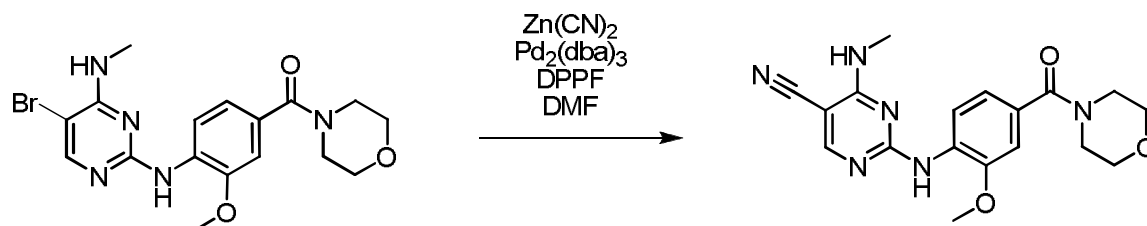
Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
301	3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,19 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,51 (s, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,91 (d, J = 4,4 Hz, 3H).	0,0051
302	4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,19 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 - 3,40 (m, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	0,0023
303	2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 - 8,25 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,98 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 3,02 - 2,89 (m, 6H).	0,0059
304	4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,28 - 8,19 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,65 - 3,33 (m, 6H), 3,29 - 3,15 (m, 3H), 2,96 (d, J = 29,9 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	0,0016

Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
305	[2-fluor-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 – 8,26 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,22 (s, 1H), 3,09 – 3,00 (m, 2H), 2,94 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,06 – 1,65 (m, 5H).	0,0030
306	[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,29 – 8,20 (m, 2H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 3,63 – 3,34 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,13 – 2,99 (m, 2H), 2,04 – 1,64 (m, 5H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	0,0006
307	N-etil-4-(4-etil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,27 – 8,20 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,33 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,63 – 3,32 (m, 8H), 3,27 – 3,13 (m, 3H), 1,20 – 0,98 (m, 6H).	0,0014
308	N-etil-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 – 8,25 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, J = 4,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 – 3,15 (m, 9H), 2,93 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,18 – 0,97 (m, 3H).	0,0035

Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
309	[5-etoxi-4-(4-etil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,29 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,37 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,71 - 3,44 (m, 9H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	0,0021
310	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)-3-iso-propoxifenil)-(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 - 8,31 (m, 1H), 8,21 - 8,17 (s, 1H), 7,97 - 7,92 (s, 1H), 7,30 - 7,23 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,02 - 6,96 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 4H), 3,57 - 3,41 (m, 6H), 1,35 - 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,21 - 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	0,0045
311	(2-fluor-3-iso-propoxi-4-(4-(metil-amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il-amino)fenil)-(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,22 - 8,20 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 4H), 3,57 - 3,51 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 2,95 - 2,86 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,35 - 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 6H).	0,206
312	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il-amino)-3-(trifluorometoxi)fenil)-(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 9,20 - 9,11 (s, 1H), 8,19 - 8,11 (s, 1H), 8,07 - 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 4H), 3,59 - 3,41 (m, 4H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 1,14 - 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	0,028

Ej	nombre	estructura	RMN-H ¹	Kg
313	(2-fluor-3-iso-propoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 9,20 – 9,08 (s, 1H), 8,20 – 8,14 (s, 1H), 8,13 – 8,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 4H), 3,57 – 3,37 (m, 4H), 2,89 – 2,82 (d, J = 4,4 Hz, 3H).	0,206

Ejemplo 11: 2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo



- 5 En un tubo de presión se agita a 105 °C durante 18 horas una mezcla de (4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (80 mg, 0,19 mmol), cianuro de cinc (50 mg, 0,42 mmol), tris(di-bencilidenoacetona)dipaladio (9 mg, 0,09 mmol), DPPF (11 mg, 0,02 mmol) y DMF (3 ml). Se filtra la mezcla de reacción y se concentra. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto del título (70 mg, 82 %). Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la
- 10 tabla 7 a continuación.

Tabla 7

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
314	2-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil-amino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2, 1H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,5, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,51 (s, 4H), 2,88 (d, J = 4,5, 3H)	0,0024
316	4-etilamino-2-[5-fluor-2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil-amino]pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,04 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,70 - 3,49 (m, 8H), 3,48 - 3,38 (m, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 4H).	0,0065
317	2-[5-fluor-2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil-amino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,69 - 3,50 (m, 8H), 2,91 (d, J = 4,5 Hz, 4H).	0,0112
318	2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluor-2-metoxifenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,03 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,40 - 3,33 (m, J = 10,8 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 2,81 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,20 - 0,95 (m, 6H).	0,0368

Ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	Ki
319	2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluor-2-metoxifenilamino]-4-etilamino-pirimidina-5-carbonitrilo		<p>RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 1H), 7,03 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 2,81 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,49 – 2,42 (m, J = 12,0 Hz, 1H), 1,21 – 0,97 (m, 9H).</p>	0,0194
320	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida		<p>RMN-H¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,01 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,91 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,89 (s, 3H).</p>	0,0625

Las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables con ácidos pueden obtenerse por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo disolviendo el compuesto de la fórmula I en un disolvente apropiado, por ejemplo dioxano o THF y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse por filtración o por cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con una base puede llevarse a cabo por tratamiento de tal compuesto con dicha base. Un método posible de formar una sal de este tipo consiste por ejemplo en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, tal como por ejemplo $M(OH)_n$, en la que M = metal o catión amonio y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (por ejemplo etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización. Las sales particulares son clorhidrato, formiato y trifluoracetato. Es específico el clorhidrato.

En el supuesto de que su preparación no se describa en los ejemplos, los compuestos de fórmula I así como los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos como se describe en el presente documentos. Los materiales de partida están disponibles en el mercado, se conocen en la técnica o pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica anterior o por analogía a la misma.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general I de la presente invención pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de regenerar *in vivo* al compuesto parental.

20 ENSAYOS FARMACOLÓGICOS

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención están asociados con la modulación de la actividad de la LRRK2. Se investigan los compuestos de acuerdo con el ensayo dado a continuación.

25 Ejemplo 12 Ensayo de LRRK2 "in vitro" en el LabChip

Este ensayo se usó para determinar la potencia de un compuesto inhibiendo la actividad de la LRRK2, determinando la K_i -ap., la IC50 o los valores de inhibición porcentual. En una placa de polipropileno se incuban simultáneamente la LRRK2, un sustrato peptídico con marcador fluorescente, el ATP y el compuesto a ensayar. Empleando un LabChip 3000 (Caliper Life Sciences), después de la reacción se separa el sustrato por electroforesis capilar, obteniéndose dos poblaciones: la fosforilada y la sin fosforilar. Se cuantifican las cantidades relativas de cada una de ellas por la intensidad de la fluorescencia. Se determina la K_i de la LRRK2 de acuerdo con la ecuación:

$$Y = V_0 * (1 - ((x + K_i * (1 + S/K_m) + Et) / (2 * Et) - (((x + K_i * (1 + S/K_m) + Et)^2 - (4 * Et * x))^{0,5}) / (2 * Et)))$$

Los valores K_i de la tabla 4 y otros lugares se muestran en μM .

Las condiciones de ensayo y los materiales usados fueron como sigue:

40 Condiciones finales de ensayo:

LRRK2 G2019S en 5 mM MgCl ₂ :	5,2 nM (Invitrogen lote n° 567054A)
LRRK2 G2019S en 1 mM MnCl ₂ :	11 nM (Invitrogen lote n° 567054A)
LRRK2 de tipo salvaje en 5 mM MgCl ₂ :	15 nM (Invitrogen lote n° 500607F)
LRRK2 I2020T en 5 mM MgCl ₂ :	25 nM (Invitrogen lote n° 43594)
sustrato:	1 μM
ATP:	130 μM
tiempo de reacción de la quinasa:	2 horas
temperatura:	ambiente
volumen total:	20 μl
ATPapp Kms:	
G2019S en 5 mM MgCl ₂ :	130 μM
G2019S en 1 mM MnCl ₂ :	1 μM
tipo silvestre en 5 mM MgCl ₂ :	80 μM
I2020T en 5 mM MgCl ₂ :	14 μM

Materiales:

60 Soporte sólido: placa de polipropileno negro de 384 pocillos de 50 μl (MatriCal n.º de cat. MP101-1-PP)

quinasa:	LRRK2 G2019S (Invitrogen n.º de cat. PV4882). LRRK2 de tipo silvestre (Invitrogen n.º de cat. PV4874).
sustrato:	5FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-CONH ₂
placa sin fijación:	placas de polipropileno transparente de 384 pocillos de fondo en V (Greiner n.º de cat. 781280).

ES 2 577 829 T3

	ATP:	10 mM ATP (Cell Signaling n.º de cat. 9804).
	Triton X-100:	Triton X-100.
	Brij-35:	Brij-35 (Pierce n.º de cat. 20150).
5	reactivo de recubrimiento n.º 3:	reactivo de recubrimiento n.º 3 (Caliper).
	DMSO:	DMSO (Sigma n.º de cat. 34869-100ML).

Tampón de reacción completo: H₂O/25 mM Tris, pH 8,0/5 mM MgCl₂/2 mM DTT/0,01 % Triton X-100.

10 Solución de parada: H₂O/100 mM HEPES, pH 7,2/0,015 % Brij-35/0,2 % reactivo de recubrimiento n.º 3/20 mM EDTA.

Tampón de separación: H₂O/100 mM HEPES, pH 7,2/0,015 % Brij-35/0,1 % reactivo de recubrimiento n.º 3/1:200 reactivo de recubrimiento n.º 8/10 mM EDTA/5 % DMSO.

15 Preparación de la placa de compuesto:

Para las diluciones en serie se añaden 34,6 µl de DMSO a las columnas 3-24. Para los controles de ensayo se añaden 37,5 µl de DMSO a las columnas 1 y 2 de las filas A y P. a,d y se añaden 50 µl de 25 µM G-028831 (estaurosporina) a las columnas 1 y 2, fila B. Para las muestras: para empezar con 100 µM se añaden 37,5 µl de DMSO a las columnas 1 y 2, después 12,5 µl de compuesto 10 mM; para empezar con 10 µM, se añaden 78 µl de DMSO a las columnas 1 & 2, después 2 µl del compuesto 10 mM; y para empezar con 1 µM se añaden del compuesto 25 µM (2 µl del compuesto 10 mM + 798 µl de DMSO) a las columnas vacías 1 y 2. Se emplea un instrumento de precisión para realizar las diluciones en serie 1:3,16 ("PLK_BM_serial_halflog").

25 Preparación del ATP:

Se diluye el ATP hasta una concentración de 282,1 µM en tampón de quinasa completo (la concentración final es de 130 µM).

30 Preparación total y blanco:

Se diluye el sustrato en tampón de reacción completo hasta 4 µM. Se mezclan volúmenes iguales de tampón de reacción completo y sustrato 4 µM, obteniéndose el blanco. Se mezclan volúmenes iguales de tampón de reacción completo y sustrato 4 µM y a la solución resultante se le añaden 2X de la concentración final de la LRRK2.

35 Procedimiento de ensayo:

En una placa de polipropileno de 50 µl se añaden manualmente 5 µl/pocillo de tampón/sustrato a los pocillos del blanco. Se emplea un Biomek FX para iniciar la reacción de la quinasa ("PLK SAR 23 ATP"). A los pocillos apropiados se les añade lo siguiente:

2 µl de compuesto + 23 µl de ATP;

45 5 µl/pocillo de compuesto/ATP en placa de ensayo;

5 µl/pocillo de quinasa/sustrato en placa de ensayo;

50 Se incuba la placa durante 2 horas en la oscuridad. Se emplea el Biomek FX para parar la reacción de la quinasa ("PLK Stop") y se añaden 10 µl/pocillo de solución de paro a la placa de ensayo. Los resultados se leen en un aparato LabChip 3000.

Protocolo del LabChip 3000:

55 El LabChip 3000 se ejecutó usando el empleo "LRRK2 IC50" con los siguientes ajustes de empleo:

	presión:	-9,65 kPA
	voltaje posterior:	-500 V
	voltaje anterior:	-2350 V
60	tiempo de absorción posterior del tampón de muestra:	75 segundos
	tiempo de absorción posterior del tampón de colorante:	75 segundos
	tiempo de retardo final:	200 segundos

Ejemplo 13 Ensayo "in vitro" de fijación de la LRRK2 en una pantalla Lanthascreen

65 Se realiza este ensayo para determinar la potencia de un compuesto para inhibir la actividad de la LRRK2, determinando la Kiapp, la IC50 o los valores porcentuales de la inhibición. En proxiplacas F negras de 384 pocillos

poco profundos se incuban juntos la LRRK2, el anticuerpo Eu-anti-GST, el trazador de quinasa llamado Alexa Fluor® Kinase tracer 236 y el compuesto a ensayar.

5 Se detecta la fijación del trazador Alexa Fluor® "tracer" sobre la quinasa por adición de un anticuerpo anti-GST marcado con Eu. La unión del trazador y del anticuerpo sobre la quinasa da como resultado un grado elevado de FRET, mientras que el desplazamiento del trazador con un inhibidor de quinasa se traduce en una pérdida de FRET.

Las condiciones de ensayo y los materiales usados fueron como sigue:

10	<u>Condiciones finales de ensayo</u>	
	GST-LRRK2 G2019S:	10 nM
	anticuerpo Eu-anti-GST:	2nM
	trazador de quinasa 236:	8,5 nM
15	tiempo de reacción de la quinasa:	1 hora
	temperatura:	ambiente
	volumen total:	15 µl
	DMSO:	1 %

	<u>Materiales</u>	
20	Proxiplacas F negras de 384 pocillos poco profundos	Perkin Elmer n.º de cat. 6008260
	quinasa: LRRK2 G2019S	Invitrogen n.º de cat. PV4882 (lote 567054A).
	anticuerpo anti-GST marcado con Eu	Invitrogen n.º de cat. PV5594
	Alexa Fluor® Kinase tracer 236	Invitrogen n.º de cat. PV5592
	TRIS-HCl	Sigma n.º de cat. T3253
25	EGTA	Sigma n.º de cat. E3889
	Brij-35:	Sigma n.º de cat. B4184 (al 30 % p/v)
	DMSO:	Sigma n.º de cat. D8418
	MgCl2:	Sigma n.º de cat. M9272

30 Tampón de reacción: H2O/50 mM Tris, pH 7,4/10 mM MgCl2/1 mM EGTA/0,01 % Brij 35.

Preparación de la placa del compuesto

35 Se diluyen los compuestos a ensayar en serie (patrón de 10 mM) 1:3,16 (20 µl + 43,2 µl) en 100 % DMSO. Curva de 12 pt. Se diluye cada concentración 1:33,3 (3 µl +97 µl) en el tampón de reacción. Se vierten 5 µl en la placa de ensayo. Concentración final máxima del compuesto de ensayo: 100 µM.

Preparación total y del blanco

40 Al tampón de reacción se le añaden 5 µl de DMSO (3 %) a los pocillos totales y del blanco y se añaden a los pocillos de blanco 5 µl de anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM).

Procedimiento de ensayo

45 Se añaden 5 µl de la mezcla de LRRK2 (30 nM)/anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM) a los pocillos que contienen compuesto y a los pocillos totales. Se añaden 5 µl del trazador de quinasa (25,5 nM) a todos los pocillos. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 1 hora en un agitador de placas (con agitación suave). Se leen los resultados en un lector del tipo Perkin Elmer EnVision en protocolo HTRF.

50 Gestión de datos

Se calcula el cociente: (665/620)*10000. Se restan los valores medios de fondo de todos los puntos de datos. Se calcula el % de control de cada valor del ensayo. Se traza una gráfica del % de control frente a la concentración de compuesto. Se calculan los valores Ki (ajuste de curva xlfít - ecuación de Morrison).

55 Los resultados de Ki se expresan en µM. La ecuación para Ki: $Y = V0*(1-((x+Ki*(1+S/Km)+Et)/(2*Et)-(((x+Ki*(1+S/Km)+Et)^2-(4*Et*x))^0,5)/(2*Et)))$

60 donde Et = 4 nM
kd (trazador) = 8,5 nM
concentración de trazador (S) = 8,5 nM.

Ejemplo 14 Modelo animal de la enfermedad de Parkinson

65 La enfermedad de Parkinson puede replicarse en ratones y primates mediante la administración de la 1-metil-4-fenil-tetrahidropiridina (MPTP), una neurotoxina dopaminérgica selectiva del cuerpo estriado negro que produce la

pérdida la dopamina (DA) en los marcadores terminales de los nervios del cuerpo estriado. Se puede evaluar la eficacia de los compuestos de la invención en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson empleando la neurodegeneración inducida por la MPTP aplicando en general el método descrito por Saporito y col., J. Pharmacology, (1999) vol. 288, pp. 421-427.

Resumiendo, se disuelve la MPTP en PBS en concentraciones de 2-4 mg/ml y se administra a ratones (machos C57 que pesan 20-25 g) por inyección subcutánea de 20 a 40 mg/kg. Se solubilizan los compuestos de la invención con hidroxistearato de polietilenglicol y se disuelven en PBS. Se administran a los ratones 10 ml/kg de solución de compuesto por inyección subcutánea de 4 a 6 h antes de la administración de la MPTP y después diariamente durante 7 días. El día de la última inyección se sacrifican los ratones y se bloquea la región central del cerebro, que se fija seguidamente en paraformaldehído. Se diseccionan los cuerpos estriados libres, se pesan y se almacenan a -70 °C.

Se evalúan los cuerpos estriados así recogidos para determinar el contenido de dopamina y sus metabolitos, el ácido dihidroxifenilacético y el ácido homovanílico, por HPLC con detección electroquímica como se describe por Sonsalla y col., J. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 242, pp. 850-857, 1987. Pueden evaluarse también los cuerpos estriados realizando el ensayo de la tirosina-hidroxilasa de Okunu y col., Anal. Biochem., vol. 129, pp. 405-411, 1987, midiendo el desprendimiento de C¹⁴O₂ asociada con la conversión mediada por la tirosina-hidroxilasa de la tirosina marcada en L-dopa. Los cuerpos estriados pueden evaluarse también realizando el ensayo de la monoamina-oxidasa-B descrito por White y col., Life Sci., vol. 35, pp. 827-833, 1984 y controlando la absorción de la dopamina del modo descrito por Saporito y col., vol. 260, pp. 1400-1409, 1992.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a sus formas específicas de ejecución, debe entenderse por los expertos en la materia que pueden introducirse cambios y se pueden sustituir elementos por otros equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, pueden realizarse muchas modificaciones para adaptar una situación, un material, un planteamiento de cuestión, un proceso, un paso o varios pasos de un proceso concretos, al espíritu y alcance objetivos de la presente invención. Se entiende que dichas modificaciones están incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse como sustancias terapéuticamente activas, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede efectuarse también por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteral, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de las preparaciones farmacéuticas. La lactosa, el almidón de maíz o los derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, pueden usarse por ejemplo, como tales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, puede prescindirse del uso de vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes son por ejemplo agua, polioles, glicerina, aceites vegetales, etc. Los excipientes adecuados para supositorios son por ejemplo los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos, etc.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables tales como conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, colorantes, edulcorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La presente invención proporciona también medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte, así como un proceso para su fabricación, que comprende incorporar uno o más compuestos de la fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales a la forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral la dosificación para adultos puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg al día de un compuesto de general fórmula I o la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior podrá rebasarse si se considera indicado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla a ellos, ya que sirven únicamente como ejemplos

representativos de la misma. Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente 1-500 mg, preferentemente 1-100 mg de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención son:

5 Ejemplo A

Se fabrican de manera usual comprimidos de la siguiente composición:

Tabla 8: posible composición de comprimido

ingrediente	mg/comprimido			
	5	25	100	500
compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
celulosa microcristalina	30	30	30	450
estearato magnésico	1	1	1	1
total	167	167	167	831

10

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50 °C.
3. Se pasan los gránulos por un molino adecuado.
4. Se añade el ingrediente 5 y se mezcla durante 3 minutos; se comprime en una prensa adecuada.

15

Ejemplo B-1

20 Se fabrican cápsulas de la siguiente composición:

Tabla 9: composición posible de ingredientes de una cápsula

ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
lactosa hidratada	159	123	148	-
almidón de maíz	25	35	40	70
talco	10	15	10	25
estearato magnésico	1	2	2	5
total	200	200	300	600

25

Procedimiento de fabricación

1. En un mezclador apropiado se mezclan los ingredientes 1, 2 y 3 durante 30 minutos.
2. Se añaden los ingredientes 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

30

El compuesto de fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan en primer lugar en un mezclador y después en una máquina trituradora. Se vuelve a introducir la mezcla en el mezclador, se añade talco y se mezclan a fondo. Con una máquina envasadora se envasa la mezcla en cápsulas apropiadas, por ejemplo cápsulas de gelatina dura.

35

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

Tabla 10: formulación posible de ingredientes de cápsula de gelatina blanda

ingrediente	mg/cápsula
compuesto de la fórmula I	5
cera amarilla	8

ingrediente	mg/cápsula
aceite de soja hidrogenado	8
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
aceite de soja	110
total	165

Tabla 11: posible composición de cápsula de gelatina blanda

ingrediente	mg/cápsula
gelatina	75
Glicerol al 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
dióxido de titanio	0,4
óxido de hierro amarillo	1,1
total	116,5

5 *Procedimiento de fabricación*

Se disuelve el compuesto de la fórmula I en los demás ingredientes fundidos por calentamiento y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda ya rellena se tratan de acuerdo con los procedimientos habituales.

10

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

15

Tabla 12: composición posible de supositorio

ingrediente	mg/supositorio
compuesto de la fórmula I	15
masa de supositorio	1285
total	1300

Procedimiento de fabricación

20

Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o de acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45 °C. A continuación se le añade el compuesto de la fórmula I en forma finamente pulverizada y se agita para dispersarlo por completo. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño apropiado, se deja enfriar, se extraen los supositorios de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o en láminas metálicas.

25

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguientes:

Tabla 13: posible composición de solución inyectable

ingrediente	mg/solución inyectable
compuesto de la fórmula I	3
polietilenglicol 400	150
ácido acético, cantidad suficiente	hasta pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

30 *Procedimiento de fabricación*

Se disuelve el compuesto de fórmula I en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua. Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

35

Ejemplo E

Se fabrican bolsitas de la composición siguiente:

5

Tabla 14: posible composición de bolsitas

ingrediente	mg/bolsita
compuesto de fórmula I	50
lactosa, polvo fino	1015
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
carboximetilcelulosa sódica	14
polivinilpirrolidona K 30	10
estearato magnésico	10
aditivos aromatizadores	1
total	2500

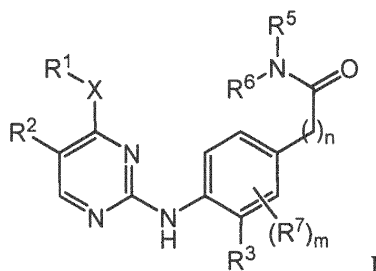
Procedimiento de fabricación

10

Se mezcla el compuesto de fórmula I con la lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granulan con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y aditivos aromatizadores y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



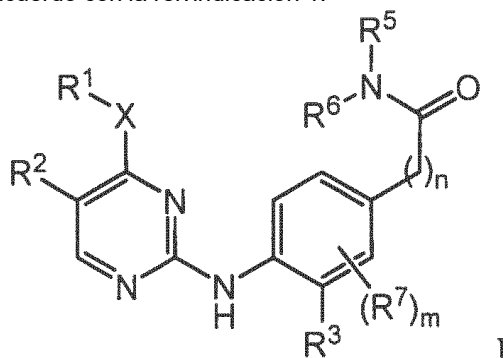
5

o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que:

- 10 m es de 0 a 3;
X es: -NR^a-; y R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
R¹ es: alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquenilo C₂₋₆;
aminoalquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil
15 C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆;
tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;
o R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de tres a seis miembros que puede incluir
opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S, y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C₁₋₆;
R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquinilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en el que
20 la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la
porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C₁₋₆;
acetilo; oxetanilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;
R³ es: -OR⁴; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆;
25 tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;
R⁴ es: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o
halo; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆ o
halo; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetanalquilo C₁₋₆;
R⁵ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;
n es 0 o 1;
30 R⁶ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil
C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterociclilalquilo C₁₋₆; en el que cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆,
heterociclilo y heterociclilalquilo C₁₋₆ pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro
grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; hidroxilo;
35 hidroxialquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆;
cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos
forman un anillo de cinco o seis miembros;
o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros que incluye
opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)_n y que está opcionalmente sustituido con
40 uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆;
haloalcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxialquilo C₁₋₆; halo, nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆;
cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos
a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros; y
R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; o haloalcoxi C₁₋₆.

45

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
5 en la que:

m es de 0 a 3;

X es: -NR^a-; y R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alquenido C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquenido C₂₋₆;
10 aminoalquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranalquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetanalquilo C₁₋₆;

o R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de tres a seis miembros que puede incluir
15 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C₁₋₆;
R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquinilo C₂₋₆; alquenido C₂₋₆; haloalquilo C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranalquilo C₁₋₆; acetilo; oxetano; u oxetanalquilo C₁₋₆;

R³ es: -OR⁴; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
20 cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranalquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetanalquilo C₁₋₆;

R⁴ es: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆ o halo; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranalquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetanalquilo C₁₋₆;

25 R⁵ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

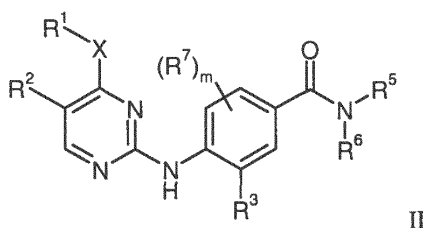
n es 0 o 1;

R⁶ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterocicli-alquilo C₁₋₆; en el que cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterocicli-alquilo C₁₋₆ pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro
30 grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxialquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros;

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros que incluye
35 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)_n y que está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxialquilo C₁₋₆; halo, nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros; y

40 R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; o haloalcoxi C₁₋₆.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que dicho compuesto es de fórmula II:



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

m es de 0 a 3;

X es: $-NR^a$; y R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

5 R^1 es: alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxialqueno C_{2-6} ; aminoalquilo C_{1-6} ; alquilsulfonyl C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6} ;

10 R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquino C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6} ; acetilo; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6} ;

15 R^3 es: $-OR^4$; halo; ciano; alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6} ;

R^4 es: alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o halo; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} o halo; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;

20 R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; aminoalquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; heterociclilo; o heterociclilalquilo C_{1-6} ; en el que cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclilalquilo C_{1-6} pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-6} ; halo; nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilsulfonyl C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ;

25 cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros; o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)_n y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; hidroxil; hidroxialquilo C_{1-6} ; halo, nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquilsulfonyl C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros; y

R^7 es: halo; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; o haloalcoxi C_{1-6} .

35 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que m es 0 o 1.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^1 es alquilo C_{1-6} .

40 6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^2 es: halo; halo-alquilo C_{1-6} ; o ciano.

7. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^2 es: cloro, trifluorometilo o ciano.

8. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es: halo; u $-OR^4$.

45 9. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; o halo-alcoxi C_{1-6} .

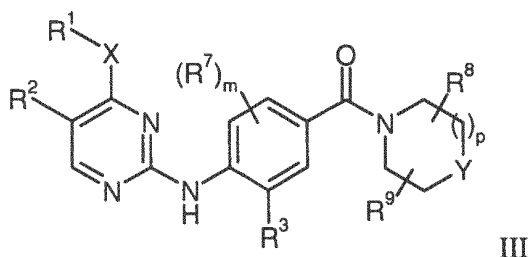
10. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es: metoxi; cloro; o flúor.

50 11. El compuesto de la reivindicación 3, en el que m es 1 y R^7 es halo o metoxi.

12. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a seis miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-6} , halo, nitrilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, alquilsulfonyl C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -carbonilo, amino o heterociclilo, o dos de los grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros.

60 13. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo morfolinilo que está opcionalmente sustituido una o dos veces con grupos independientemente seleccionados entre alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-6} , halo, nitrilo, alquil C_{1-6} -carbonilo, alquilsulfonyl C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -carbonilo, amino o heterociclilo, o los dos grupos junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros.

65 14. El compuesto de la reivindicación 3, en el que dicho compuesto es de fórmula III



en la que:

- 5 p es de 0 a 2;
 Y es: -O-; -S(O)_n-; -NR¹⁰; o -CR¹¹R¹²- cuando p es 1 o 2; e Y es -CR¹¹R¹²- cuando p es 0;
 R⁸ y R⁹ cada uno independientemente es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo;
- 10 o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros;
 R¹⁰ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; heterociclilo; o heterociclil-alquilo C₁₋₆;
- 15 o uno de R⁸ y R⁹ junto con R¹⁰ y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros;
 R¹¹ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o halo;
 R¹² es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; heterociclilo; o heterociclil-alquilo C₁₋₆;
- 20 o R¹¹ y R¹² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3 a seis miembros, que incluye opcionalmente un heteroátomo elegido entre O, N y S;
 o uno de R⁸ y R⁹ junto con R¹⁰ y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros;
 o uno de R⁸ y R⁹ junto con R¹² y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros; y
 m, n, X, R¹, R², R³ y R⁷ son como se define en el presente documento.
- 25 15. El compuesto de la reivindicación 3, en el que p es 1.
16. El compuesto de la reivindicación 3, en el que Y es -O-; -NR¹⁰; o -CR¹¹R¹²-.
17. El compuesto de la reivindicación 3, en el que Y es -O-.
- 30 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, seleccionado del grupo que consiste en:
- 35 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-benzamida,
 5-cloro-N-ciclopropil-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluoro-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 ((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)(2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metil-amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanona,
 (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(2-fluoro-3-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanona,
 (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(4-(4-(etil-amino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-3-metoxifenil)metanona,
 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona,
 (2-etoxi-5-fluoro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 (2-fluoro-3-isopropoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 (2-fluoro-3-isopropoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 (2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona,
 (3-metoxi-4-(5-metoxi-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-fenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-3-metoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il-amino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-metoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona,
 (4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metilfenil)(morfolino)metanona,
 (4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-fenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,
- 55

- (4-(5-ciclopropil-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metilfenil)(morfolino)metanona,
 (4-(5-cloro-4-[(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona,
 (4-(5-cloro-4-[(tetrahydro-furan-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona,
 5 (4-dimetilamino-piperidin-1-il)-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona,
 (4-tert-butil-piperidin-1-il)-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-metanona,
 (5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona,
 (5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona,
 (5-cloro-4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona,
 (5-fluoro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 10 [2-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [2-cloro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [2-fluoro-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 15 [2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-
 metanona,
 [3-(2-fluoro-etoxi)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-bromo-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-bromo-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 20 [3-cloro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-ciclobutoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-ciclobutilmetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-ciclopropil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 25 [3-ciclopropilmetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-etoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-isopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-prop-1-inil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 30 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-((8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-((2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-((4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 35 [4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-cloro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-2,2-di-deutero-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
 40 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((3-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((4-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 45 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((R)-3-idroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-cloro-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-ciclobutilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 50 [4-(5-cloro-4-ciclohexilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-isobutilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-isopropilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 55 [4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-(2,2,2-tri-fluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 60 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclobutoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-oxi-fenil]-((2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-oxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 65 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluoro-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluoro-metoxi-fenil]-((4-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,

[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-etoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-idroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 5 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona,
 10 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-idroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperidin-1-il-metanona,
 15 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-fluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 20 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluorometil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2-idroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 25 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-idroximetil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluorometil-pirrolidin-1-il)-metanona,
 30 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2,2-dietil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-idroximetil-morfolin-4-il)-metanona,
 35 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-isobutil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-idroximetil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
 40 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanona,
 45 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidina-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-metanona,
 50 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-trifluoro-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-propilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 55 [4-(5-ciclobutil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-fluoro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-fluoro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 60 [4-(5-yodo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-2-etoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
 [5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
 65 [5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
 5 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(3-idroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(2-idroxi-metil-morfolin-4-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-[1,4]oxazepan-4-il-metanona,
 10 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(3-idroxi-azetidina-1-il)-metanona,
 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-((3R,5S)-dimetil-piperazin-1-il)-metanona,
 [5-etoxi-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 15 [5-etoxi-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-isopropoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 20 {4-[5-cloro-4-(1-metil-ciclobutilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2,2-difluoro-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2-ciclopropil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-ciclobutoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 25 {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(ciclobutilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(ciclopentilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 30 {4-[5-cloro-4-(tetraidro-furan-3-ilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 {4-[5-cloro-4-(tetraidro-piran-3-ilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
 1-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
 1-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
 1-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
 35 1-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
 1-[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
 1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
 1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
 1-{2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidin-5-il}-etanona,
 40 1-{4-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperazin-1-il}-etanona,
 2-(2-metoxi-4-(2,2,6,6-tetrafluoromorfolina-4-carbonil)fenil-amino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-(4-((3S,4S)-3,4-difluoropirrolidina-1-carbonil)-2-metoxifenilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-(4-(4,4-difluoropiperidina-1-carbonil)-2-metoxifenilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
 45 2-[2,5-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
 2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[2-metoxi-4-(piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[2-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
 50 2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluoro-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluoro-2-metoxi-fenilamino]-4-etilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-(3,3-difluoro-azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 55 2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
 2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
 2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
 60 2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-[5-fluoro-2-metoxi-4(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
 2-fluoro-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 2-fluoro-5-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 2-fluoro-N-(2-idroxi-2-metilpropil)-5-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzamida,
 65 3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-N-oxetan-3-il-benzamida,
 3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,

- 3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida,
 4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 5 4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida,
 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetil-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-piran-3-il)-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
 10 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-oxetan-3-il-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-benzamida,
 15 4-(5-ciano-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2,2-difluoro-etil)-3-metoxi-benzamida,
 20 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(3,3-difluoro-ciclobutil)-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N,N-dietil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-metil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-N-metil-benzamida,
 25 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-N-iso-propil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-benzamida,
 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-N-metil-benzamida,
 4-etilamino-2-[5-fluoro-2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
 5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,
 30 5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-N-oxetan-3-il-benzamida,
 5-cloro-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
 35 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-metil-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-oxetan-3-il-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida,
 40 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(1-metil-ciclobutil)-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-N-metil-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-propil)-2-metoxi-benzamida,
 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-2-metoxi-benzamida,
 45 5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 5-cloro-N-ciclopropil-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
 50 azetidín-1-il-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-metanona,
 N-(3,3-difluoro-ciclobutil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 N-(3-aminopropil)-4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il-amino)-3-metoxibenzamida,
 N-(3-amino-propil)-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzamida,
 N-(3-amino-propil)-5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
 55 N-(4,4-difluoro-ciclohexil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 N,N-dietil-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 N-etil-2-fluoro-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 N-etil-3-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
 N-etil-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
 60 N-tert-butil-4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida y
 N-tert-butil-5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida, o una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, seleccionado del grupo que
 65 consiste en

- 5 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
(5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona,
(5-fluoro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
[2-fluoro-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[3-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[3-isopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
10 [5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[5-etoxi-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
2-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo y
N-tert-butil-4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable
15 de los mismos.
20. Una composición que comprende:
- (a) un vehículo farmacéuticamente aceptable y
20 (b) un compuesto de la reivindicación 1.
21. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para su uso como
sustancia terapéuticamente activa.
- 25 22. Uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para la
fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson.
23. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-19 para su uso como una sustancia
terapéuticamente activa para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson.