

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 406**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2012 E 12797828 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2785381**

54 Título: **Radioligandos marcados con fluor-18 y carbono-11 para formación de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) para LRRK2**

30 Prioridad:

30.11.2011 US 201161565324 P
31.10.2012 US 201261720870 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.08.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

CHAN, BRYAN, K.;
ESTRADA, ANTHONY;
MARIK, JAN y
SWEENEY, ZACHARY, KEVIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 580 406 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

Radioligandos marcados con fluor-18 y carbono-11 para formación de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) para LRRK2

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que tienen afinidad por LRRK2 y son útiles como ligandos PET para estudio y tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por LRRK2 tales como enfermedad de Parkinson.

Antecedentes de la invención

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

El gen que codifica la proteína quinasa 2 con repeticiones ricas en leucina (LRRK2) se ha identificado en asociación con enfermedad de Parkinson hereditaria (Paisan-Ruiz et al., *Neuron*, Vol. 44(4), 2004, pág. 595-600; Zimprich et al., *Neuron*, Vol. 44(4), 2004, 601-607). Estudios *in vitro* muestran que la mutación asociada con enfermedad de Parkinson conduce a actividad quinasa LRRK2 aumentada y tasa disminuida de hidrólisis de GTP en comparación con el tipo silvestre (Guo et al., *Experimental Cell Research*, Vol. 313(16), 2007, pág. 3658-3670). Se han usado anticuerpos anti-LRRK2 para marcar cuerpos de Lewy del tronco encefálico asociados con enfermedad de Parkinson y anticuerpos corticales asociados con demencia con cuerpos de Lewy, lo que sugiere que LRRK2 puede desempeñar un papel importante en la formación de cuerpos de Lewy y la patogénesis asociada con estas enfermedades (Zhou et al., *Molecular Degeneration*, 2006, 1:17 doi: 10.1186/1750-1326-1-17). LRRK2 también se ha identificado como un gen potencialmente asociado con susceptibilidad aumentada a enfermedad de Crohn y susceptibilidad a lepra (Zhang et al., *New England J. Med.* Vol. 361 (2009) pág.2609-2618).

LRRK2 también se ha asociado con la transición de la alteración cognitiva leve a enfermedad de Alzheimer (documento WO2007/149789); disquinesia inducida por L-Dopa (Hurley et al., *Eur. J. Neurosci.*, Vol. 26, 2007, pág. 171-177); trastornos de SNC asociados con diferenciación de progenitores neuronales (Milosevic et al., *Neurodegen.*, Vol. 4, 2009, pág. 25); cánceres tales como cánceres de riñón, mama, próstata, sangre y pulmón y leucemia mielógena aguda (documento WO2011/038572); carcinomas renales papilares y de tiroides (Looyenga et al., www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1012500108); mieloma múltiple (Chapman et al., *Nature* Vol. 471, 2011, pág. 467-472); esclerosis lateral amiotrófica (Shtilbans et al., *Amyotrophic Lateral Sclerosis* "Early Online 2011, pág. 1-7); artritis reumatoide (Nakamura et al., *DNA Res.* Vol. 13(4), 2006, pág. 169-183); y espondilitis anquilosante (Danoy et al., *PLoS Genetics*, Vol. 6(12), 2010, e1001195, pág. 1-5).

Por consiguiente, compuestos y composiciones eficaces en modular la actividad LRRK2 y útiles como ligandos PET pueden ayudar en el desarrollo y prestación de tratamiento para enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy, para trastornos del SNC tales como enfermedad de Alzheimer y disquinesia inducida por L-Dopa, para cánceres tales como cánceres de riñón, mama, próstata, sangre, papilar y de pulmón, leucemia mielógena aguda y mieloma múltiple, y para enfermedades inflamatorias tales como lepra, enfermedad de Crohn, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide, y espondilitis anquilosante.

Sumario de la invención

La invención proporciona un método para formación de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) de LRRK2 en el tejido del sistema nervioso central (SNC) o cerebral de un sujeto, comprendiendo el método:

administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto, donde el compuesto incluye al menos un marcador C¹¹ o F¹⁸ en el mismo:

permitir que el compuesto penetre en el tejido del SNC o cerebral del sujeto; y

obtener una imagen PET del tejido del SNC o cerebral del sujeto.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos de uso de los compuestos, y métodos de preparación de los compuestos.

Descripción de los dibujos

Fig. 1: Imágenes PET en SNC - POC en ratones Pgp/bcrp KO con (3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona marcada con F¹⁸ ((3-(2-¹⁸F-etoxi)-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona).

La FIG. 2A es una representación gráfica de la captación cerebral en ratones (% de dosis inyectada por gramo de tejido frente al tiempo) para tres análogos radiomarcados del compuesto G1023 ((3-metoxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino) metanona).

La FIG. 2B es una representación gráfica de la captación cerebral en ratones (% de la dosis inyectada por gramo de tejido frente al tiempo) para tres análogos radiomarcados del compuesto G7915 ((4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil) (morfolino)metanona).

La FIG. 2C es una representación gráfica de la captación cerebral en ratones (% de la dosis inyectada por gramo de tejido frente al tiempo) para tres análogos radiomarcados del compuesto G4337 ((4-((4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona).

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en esta Solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Debe apreciarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el/la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte otra cosa.

"Alquilo" se refiere al resto hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, 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 C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

"Alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente lineal de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo, y similares.

"Alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo, propinilo, y similares.

"Alquilenilo" se refiere a 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.

"Alcoxi" y "alquiloxi", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, isopropoxi, y similares.

"Alcoxialquilo" se refiere a un resto de la fórmula R^a-O-R^b-, en la que R^a es alquilo y R^b es alquilenilo como se define en el presente documento. 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.

"Alcoxialcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula -O-R-R', en la que R es alquilenilo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.

"Alquilcarbonilo" se refiere a un resto de la fórmula -C(O)-R, en la que R es alquilo como se define en el presente documento.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula -C(O)-R, en la que R es alcoxi como se define en el presente documento.

"Alquilcarbonilalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula -R-C(O)-R', en la que R es alquilenilo y R' es alquilo como se define en el presente documento.

- "Alcoxicarbonilalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-R-C(O)-R$, en la que R es alquileo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- 5 "Alcoxicarbonilalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-C(O)-R'$, en la que R es alquileo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.
- "Hidroxicarbonilalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-C(O)-OH$, en la que R es alquileo como se define en el presente documento.
- 10 "Alquilaminocarbonilalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-C(O)-NHR'$, en la que R es alquileo y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- "Dialquilaminocarbonilalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-C(O)-NR'R''$, en la que R es alquileo y R' y R'' son alquilo como se define en el presente documento.
- 15 "Alquilaminoalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-NHR'$, en la que R es alquileo y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- "Dialquilaminoalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-NR'R''$, en la que R es alquileo y R' y R'' son alquilo como se define en el presente documento.
- 20 "Alquilsulfonilo" se refiere a un resto de la fórmula $-SO_2-R$, en la que R es alquilo como se define en el presente documento.
- 25 "Alquilsulfonilalquilo" se refiere a un resto de la fórmula $-R'-SO_2-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es alquilo como se define en el presente documento.
- "Alquilsulfonilalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-SO_2-R'$, en la que R es alquileo y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- 30 "Amino" se refiere a un resto de la fórmula $-NRR'$, en la que cada uno de R y R' es independientemente hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento. Por lo tanto, "amino" incluye "alquilamino (donde uno de R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y "dialquilamino (donde R y R' son ambos alquilo).
- 35 "Aminocarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-C(O)-R$, en la que R es amino como se define en el presente documento.
- "Alcoxi-amino" se refiere a un resto de la fórmula $-NR-OR'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo como se define en el presente documento.
- 40 "Alquilsulfanilo" se refiere a un resto de la fórmula $-SR$, en la que R es alquilo como se define en el presente documento.
- 45 "Aminoalquilo" se refiere a un grupo $-R-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo como se define en el presente documento. "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.
- 50 "Aminoalcoxi" se refiere a un grupo $-OR-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo como se define en el presente documento.
- 55 "Alquilsulfonilamido" se refiere a un resto de la fórmula $-NR'SO_2-R$, en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.
- "Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-R-O-C(O)-NR'R''$, en la que R es alquileo y cada R', R'' es independientemente hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento.
- 60 "Alquinilalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es alquinilo como se define en el presente documento.
- 65 "Arilo" se refiere a un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono, bi o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo,

benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, y similares, de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento.

5 "Aralalquilo" y "Aralquilo", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a 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.

10 "Arisulfonilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-SO_2-R$, en la que R es arilo como se define en el presente documento.

10 "Arioxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R$, en la que R es arilo como se define en el presente documento.

15 "Aralquiloxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es arilo como se define en el presente documento.

15 "Carboxi" o "hidroxicarbonilo", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a un grupo de la fórmula $-C(O)-OH$.

20 "Cianoalquilo" se refiere a un resto de la fórmula $-R'-R''$, donde R' es alquileo como se define en el presente documento y R'' es ciano o nitrilo.

25 "Cicloalquilo" se refiere a un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos mono o bicíclicos. Los cicloalquilos particulares están sin sustituir o sustituido con alquilo. Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. A menos que se defina otra cosa, 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 sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, incluyendo derivados (cicloalqueno) parcialmente insaturados de los mismos.

30 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un resto de la fórmula $-R'-R''$, donde R' es alquileo y R'' es cicloalquilo como se define en el presente documento.

35 "Cicloalquilalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es cicloalquilo como se define en el presente documento.

40 "Heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, los átomos restantes en el anillo C, con el entendimiento de que el punto de unión del radical 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 sin limitación, imidazolilo opcionalmente sustituido, 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, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

50 "Heteroarilalquilo" o "heteroalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo como se define en el presente documento.

50 "Heteroarilsulfonilo" se refiere un grupo de la fórmula $-SO_2-R$, en la que R es heteroarilo como se define en el presente documento.

55 "Heteroariloxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R$, en la que R es heteroarilo como se define en el presente documento.

55 "Heteroalquiloxi" se refiere a un grupo de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo como se define en el presente documento.

60 Las expresiones "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

65 "Haloalquilo" se refiere a alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado con el mismo o diferente halógeno. Los haloalquilos ejemplares incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CD_2CD_2F$, $-CH_2CD_2F$, $-CH_2F$, $-CD_2F$, perfluoroalquilo (por ejemplo, $-CF_3$), y similares.

"Haloalcoxi" se refiere a un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto haloalquilo como se define en el presente documento. Un haloalcoxi ejemplar es difluorometoxi.

5 "Heterocicloamino" se refiere a un anillo saturado en el que al menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los átomos restantes en el anillo forman un grupo alquileo.

10 "Heterociclilo" se refiere a un resto saturado monovalente, que consiste en uno a tres anillos, que incorporan uno, dos o 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 sin limitación, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepinilo, pirrolidinilo, azetidínilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranóilo, oxetanilo y similares. Dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

15 "Heterociclilalquilo" se refiere a un resto de la fórmula -R-R', en la que R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en el presente documento.

"Heterocicliloxi" se refiere a un resto de la fórmula -OR, en la que R es heterociclilo como se define en el presente documento.

20 "Heterociclilalcoxi" se refiere a un resto de la fórmula -OR-R', en la que R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en el presente documento.

"Hidroxiclilo" se refiere a un resto de la fórmula -OR, en la que R es hidroxialquilo como se define en el presente documento.

25 "Hidroxiclilamino" se refiere a un resto de la fórmula -NR-R', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo como se define en el presente documento.

30 "Hidroxiclilaminoalquilo" se refiere a un resto de la fórmula -R-NR'-R", en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo, y R" es hidroxialquilo como se define en el presente documento.

"Hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" se refiere a un grupo de la fórmula -R-(CO)-OH donde R es alquileo como se define en el presente documento.

35 "Hidroxicarbonilalcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula -O-R-C(O)-OH, en la que R es alquileo como se define en el presente documento.

"Hidroxicliloxycarbonilalquilo" o "hidroxicliloxycarbonilalquilo" se refiere a un grupo de la fórmula -R-C(O)-O-R-OH, en la que cada R es alquileo y puede ser igual o diferente.

40 "Hidroxiclilo" se refiere a un resto alquilo 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 el mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

50 "Hidroxicicloalquilo" se refiere a un resto cicloalquilo como se define en el presente documento en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo se han reemplazado con un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, 2-, 3-, o 4-hidroxiciclohexilo, y similares.

55 "Alcoxi hidroxialquilo" e "hidroxilalcoxi", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a un alquilo como se define en el presente documento que está sustituido al menos una vez con hidroxilo y al menos una vez con alcoxi. Por lo tanto, "alcoxi hidroxialquilo" e "hidroxilalcoxi" incluyen, por ejemplo, 2-hidroxil-3-metoxi-propan-1-ilo, y similares.

"Urea" o "ureido" se refiere a un grupo de la fórmula -NR'-C(O)-NR''", en la que cada uno de R', R" y R''' es independientemente hidrógeno o alquilo.

60 "Carbamato" se refiere a un grupo de la fórmula -O-C(O)-NR'R" en la que cada uno de R' y R" es independientemente hidrógeno o alquilo.

"Carboxil" se refiere a un grupo de la fórmula -O-C(O)-OH.

65 "Sulfonamido" se refiere a un grupo de la fórmula -SO₂-NR'R", en la que cada uno de R', R" y R''' es independientemente hidrógeno o alquilo.

"Opcionalmente sustituido" cuando se usa junto con un resto "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterocicilo" significa que dicho resto puede estar sin sustituir (es decir, todas las valencias abiertas están ocupadas por un átomo de hidrógeno) o sustituido con grupo específicos como se relaciona en el presente documento.

5 "Grupo saliente" se refiere al grupo con el significado asociado convencionalmente con éste en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero sin limitación, halógeno, alcano o arilenosulfonilo, tales como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo, y similares.

"Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, aunque sin limitación, agonistas, antagonistas, y similares, como se define en este documento.

15 "Opcional" o "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede suceder pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en que el evento o circunstancia sucede y casos en que no.

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

20 "Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, cetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina, y similares. Salvo que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

25 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica, y ni biológicamente indeseable ni indeseable de otro modo e incluye que es aceptable para uso veterinario, así como uso farmacéutico humano.

30 "Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en este documento, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor.

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

40 "Grupo protector" se refiere al grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal forma que una reacción química puede realizarse selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado convencionalmente asociado con éste en la química sintética. Ciertos procesos de esta invención dependen de los grupos protectores para bloquear los átomos de nitrógeno y/o oxígeno reactivos presentes en los reactantes. Por ejemplo, las expresiones "grupo protector amino" y "grupo protector nitrógeno" se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a los grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores nitrógeno ejemplares incluyen, pero sin limitación, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbencilo, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC), y similares. El experto en la técnica sabrá como escoger un grupo por la facilidad de eliminación y por la capacidad de soportar las siguientes reacciones.

50 "Solvatos" se refiere a formas de adiciones de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular como H₂O, siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidrato.

60 "Enfermedad de Parkinson" significa un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que altera las habilidades motoras, el habla, y la función cognitiva. Los síntomas de enfermedad de Parkinson pueden incluir, por ejemplo, rigidez muscular, temblores, ralentización del movimiento físico (bradiquinesia) y pérdida de movimiento físico (aquinesia).

"Enfermedad con cuerpos de Lewy" también llamada "demencia con cuerpos de Lewy", "enfermedad difusa con cuerpos de Lewy", "enfermedad cortical con cuerpos de Lewy", significa un trastorno neurodegenerativo caracterizado anatómicamente por la presencia de cuerpos de Lewy en el cerebro.

65

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase Mammalia incluyendo, aunque sin limitación, seres humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones, y cobayas; y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, aunque sin limitación, aves, y similares. El término "sujeto" no indica una edad o sexo particular.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para lograr dicho tratamiento para el estado patológico. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, estado patológico que se está tratando, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del facultativo médico o veterinario que está atendiendo, y otros factores.

Las expresiones "aquellos definidos anteriormente" y "aquellos definidos en este documento" cuando se refirieren a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable, así como definiciones particulares, si las hubiera.

"Tratar" o "tratamiento" de un estado patológico incluye, *inter alia*, inhibir el estado patológico, es decir, detener 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.

Las expresiones "tratar", "poner en contacto" y "reaccionar" al referirse a una reacción química se refiere a añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser resultado necesariamente directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que conduce finalmente a la formación del producto indicado y/o deseado.

"C₁₋₆" junto con cualquier otro término en el presente documento se refiere al intervalo de uno a seis carbonos, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos, "C₂₋₆" se refiere al intervalo de dos a seis carbonos, es decir 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos, "C₃₋₆" se refiere al intervalo de uno a seis carbonos, es decir 3, 4, 5 o 6 carbonos.

Nomenclatura y estructuras

En general, la nomenclatura y nombres químicos usados en esta Solicitud se basan en ChemBioOffice™ de CambridgeSoft™. Cualquier valencia abierta que aparece en el átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno a menos que se indique otra cosa. Cuando se muestra un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno con una valencia abierta en un átomo de nitrógeno, y se muestran variables tales como R^a, R^b o R^c en el anillo heteroarilo, dichas variables pueden unirse o juntarse con el nitrógeno de valencia abierta. Cuando existe un centro quiral en una estructura pero no se muestra ninguna estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados al centro quiral se incluyen por la estructura. Cuando una estructura mostrada en el presente documento puede existir en múltiples formas tautoméricas, todos estos tautómeros se incluyen por la estructura. Los átomos representados en las estructuras en el presente documento pretenden incluir todos los isótopos de origen natural de dichos átomos. Por lo tanto, por ejemplo, los átomos de hidrógeno representados en el presente documento pretenden incluir deuterio (D) y tritio (T), y los átomos de carbono pretenden incluir isótopos C¹³ y C¹⁴.

Compuestos de ligando PET para LRRK2

La invención proporciona un método para la formación de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) de LRRK2 en tejido de un sujeto, comprendiendo el método:

administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto, donde el compuesto incluye al menos un marcador C¹¹ o F¹⁸ en el mismo:

permitir que el compuesto penetre en el tejido del SNC o cerebral del sujeto; y

obtener una imagen PET del tejido del SNC o cerebral del sujeto.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula I.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula II.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula III.

En ciertas realizaciones, las imágenes PET se realizan en el tejido del sistema nervioso central (SNC) o cerebral de un sujeto.

5 En ciertas realizaciones, las imágenes PET se realizan en tejido del sistema nervioso central (SNC) de un sujeto.

En ciertas realizaciones, las imágenes PET se realizan en tejido cerebral de un sujeto.

10 El método puede comprender adicionalmente introducir al menos un marcador C^{11} o F^{18} en el compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III.

En una realización, los compuestos usados en el presente método se marcan con F^{18} .

En una realización, los compuestos usados en el presente método se marcan con C^{11} .

15 En una realización, los compuestos usados en el presente método se marcan con F^{18} o C^{11} en un resto alcoxi C_{1-6} .

En una realización, los compuestos usados en el presente método se marcan con F^{18} en un resto alcoxi C_{1-6} .

20 En una realización, los compuestos usados en el presente método se marcan con C^{11} en un resto alcoxi C_{1-6} .

En una realización, los compuestos usados en el presente método se marcan con F^{18} en un resto metoxi o etoxi.

25 En una realización, los compuestos usados en el presente método se marcan con F^{18} en un resto metoxi o etoxi que pueden incluir adicionalmente remplazos de deuterio para hidrógeno.

En una realización, los compuestos usados en el presente método se marcan con F^{18} en un resto metoxi.

En una realización, los compuestos usados en el presente método se marcan con F^{18} en un resto etoxi.

30 En una realización, los compuestos usados en el presente método se marcan con C^{11} en un resto metoxi.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula I, II o III, o una sal farmacéutica del mismo, donde el compuesto incluye al menos un marcador C^{11} o F^{18} en el mismo.

35 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, en la que el compuesto incluye al menos una etiqueta C^{11} o F^{18} en el mismo.

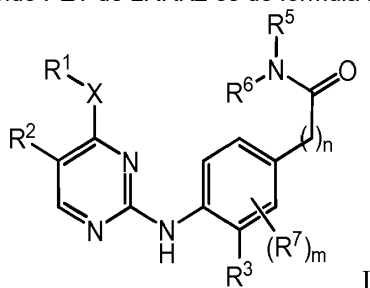
40 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula II, o una sal farmacéutica del mismo, en la que el compuesto incluye al menos una etiqueta C^{11} o F^{18} en el mismo.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéutica del mismo, en la que el compuesto incluye al menos una etiqueta C^{11} o F^{18} en el mismo.

45 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéutica del mismo, en la que el compuesto incluye $-O^{11}CH_3$, $-CH_2CH_2^{18}F$, $-CD_2CD_2^{18}F$, $-CH_2CD_2^{18}F$, $-CH_2^{18}F$, $-CD_2^{18}F$ en el mismo.

En una realización, el compuesto del ligando PET incluye un resto alcoxi C_{1-6} capaz de marcarse con C^{11} , o un resto fluoro-alcoxi C_{1-6} capaz de marcarse con F^{18} .

50 En una realización, el compuesto de ligando PET de LRRK2 es de fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

55 m es de 0 a 3;

X es: $-NR^a-$; $-O-$; o $-S(O)_r-$, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonil 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetano; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

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

R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquino C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-6} ; acetilo; oxetano; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

R^3 es: $-OR^4$; halo; ciano; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetano; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

R^4 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} o halo; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetano; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

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

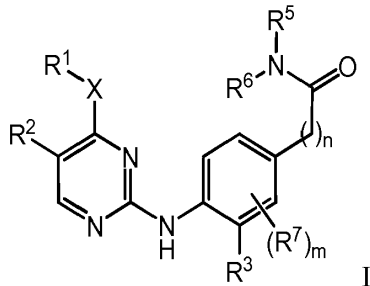
n es 0 o 1;

R^6 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; heterociclilo; o heterociclil-alquilo C_{1-6} ; en la que el cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclil-alquilo C_{1-6} pueden estar opcionalmente sustituidos cada uno con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxialquilo; 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; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar 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, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxialquilo; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; halo, nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros; y

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

En una realización, el compuesto de ligando PET de LRRK2 es de fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

m es de 0 a 3;

X es: $-NR^a-$; $-O-$; o $-S(O)_r-$, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ;

6 o halo; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

5 o R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C₁₋₆;

10 R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

15 R³ es: halo; ciano; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

20 n es 0 o 1;

25 R⁶ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclo; o heterocicil-alquilo C₁₋₆; en la que el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclo y heterocicil-alquilo C₁₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos cada uno con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

30 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; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; halo, nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros; y

35 R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, el compuesto se marca con F¹⁸.

40 En ciertas realizaciones de fórmula I, el compuesto se marca con F¹⁸ en un resto alcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, el compuesto se marca con C¹¹.

45 En ciertas realizaciones de fórmula I, el compuesto se marca con C¹¹ en un resto alcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 0.

En ciertas realizaciones de fórmula I, n es 1.

50 En ciertas realizaciones de fórmula I, m es de 0 a 2.

En ciertas realizaciones de fórmula I, m es 0 o 1.

En ciertas realizaciones de fórmula I, m es 0.

55 En ciertas realizaciones de fórmula I, m es 1.

En ciertas realizaciones de fórmula I, r es 0.

60 En ciertas realizaciones de fórmula I, r es 2.

En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -NR^a- o -O-.

En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -NR^a.

65 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O-.

- En ciertas realizaciones de fórmula I, X es $-S(O)_n-$.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, X es $-NH-$ o $-O-$.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^a es hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^a es alquilo C_{1-6} .
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonyl C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} .
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonyl C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranóilo; tetrahidrofuranóilo-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; o alquilsulfonyl C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es halo-alquilo C_{1-6} .
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es amino-alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es alquilsulfonyl C_{1-6} -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} .
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} .
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es tetrahidropiranilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es tetrahidrofuranóilo.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es tetrahidrofuranóilo-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es oxetan-alquilo C_{1-6} .
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranóilmetilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilmetilo.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopentilmetilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranóilmetilo.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; o isobutilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es metilo o etilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es etilo.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; o ciclopropiletilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: ciclopropilo.

- En ciertas realizaciones de fórmula I, R¹ es: ciclopentilo; ciclohexilo; o ciclopentilmetilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; ciano; alquínilo C₂₋₆; alquénilo C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; ciano; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es: halo; halo-alquilo C₁₋₆; o ciano.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es: halo; o halo-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es halo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es halo-alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es halo-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es cicloalquilo C₃₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es tetrahidrofuranilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es oxetanilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es oxetan-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es halo, trifluorometilo o ciano.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es cloro, trifluorometilo o ciano.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es flúor, cloro o bromo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es cloro.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es flúor.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es F¹⁸flúor.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es bromo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es trifluorometilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es trifluorometilo, en la que uno de los grupos flúor es F¹⁸.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es ciano.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es alquínilo C₂₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R² es alquénilo C₂₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es -OR⁴.

- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: alquilo C₁₋₆; o halo-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: halo; o -OR⁴.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquiloxi C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquiloxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquiloxi C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquiloxi C₁₋₆.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; o halo-alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: halo; alcoxi C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: metoxi; halo; trifluorometoxi; difluorometoxi; 2-halo-etoxi o 2,2,2-trihaloetoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: metoxi; o halo.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: metoxi; cloro; o flúor.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es cloro.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es flúor.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: alcoxi C₁₋₆; ciano; o halo-alcoxi C₁₋₆.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es: alcoxi C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es alcoxi C₁₋₆.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es alcoxi C₁₋₆ con un átomo F¹⁸ o ¹¹C en el mismo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es alcoxi C₁₋₆, en el que al menos un carbono es C¹¹.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es alquilo C₁₋₆, en el que al menos un carbono es C¹¹.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es C¹¹metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es C¹¹metilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es halo-alquilo C₁₋₆, en el que al menos un halo es F¹⁸.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es halo-alcoxi C₁₋₆.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es halo-alcoxi C₁₋₆, en el que al menos un halo es F¹⁸.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es fluorometoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es 2-fluoroetoxi.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es fluoro-di-deuterometoxi (FCD₂O-).
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es 2-fluoro-tetra-deuteroetoxi (FCD₂CD₂O-).
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es F¹⁸fluorometoxi (F¹⁸CH₂O-).
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es 2-F¹⁸fluoroetoxi (F¹⁸CH₂CH₂O-).
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es F¹⁸fluoro-di-deuterometoxi (F¹⁸CD₂O-).
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es 2-F¹⁸fluoro-tetra-deuteroetoxi (F¹⁸CD₂CD₂O-).

ES 2 580 406 T3

- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es $-O^{11}CH_3$, $-CH_2CH_2^{18}F$, $-CD_2CD_2^{18}F$, $-CH_2CD_2^{18}F$, $-CH_2^{18}F$, o $-CD_2^{18}F$.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es F^{18} .
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es ciano.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es cicloalquilo C_{3-6} .
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es tetrahidrofuranoílo. En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-6} .
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es oxetanoílo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es oxetan-alquilo C_{1-6} .
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranoílo; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetanoílo; u oxetan-alquilo C_{1-6} .
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; o cicloalquilo C_{3-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es alquilo C_{1-6} .
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es halo-alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es cicloalquilo C_{3-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es tetrahidrofuranoílo.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es oxetanoílo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es oxetan-alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es: metilo; etilo; isopropilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; 2-haloetilo; o 2,2,2-trihaloetilo.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^5 es hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^5 es alquilo C_{1-6} .
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^5 es metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^5 es etilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es hidroxil-alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es amino-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es cicloalquilo C₃₋₆ 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; alquil C₁₋₆-sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ del mismo 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; alquil C₁₋₆-sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En realizaciones de fórmula I, en la que R⁶ es heterociclilo, dicho heterociclo puede ser: azetidililo; pirrolidinilo; 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-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

En realizaciones de fórmula I, en la que R⁶ es heterociclilo, dicho heterociclo puede ser: azetidililo; pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; o morfolinilo; cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento, es decir, dicho heterociclilo 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; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula I, 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; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En realizaciones de fórmula I, en la que R⁶ es heterociclil-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidililo; pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento, es decir, dicha porción heterociclilo 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; alquil C₁₋₆-sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En realizaciones de fórmula I, en la que R⁶ es heterociclil-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidililo; pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; o morfolinilo; cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es heterociclil-alquilo C₁₋₆ en la que la porción heterociclilo del mismo 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; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es: hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; 2-amino-propilo; oxetan-3-ilo; 2-metoxi-etilo; 2-hidroxil-etilo; ciclopropilo; piperidin-4-ilo; 1-metil-piperidin-4-ilo; terc-butilo; 2-hidroxil-2-metil-propilo; ciclobutilo; 1-metilciclobutilo; 2-hidroxil-propilo; 1-ciano-ciclopropilo; 3,3-difluoro-ciclobutilo; ciclopropilmetilo; 3-fluoro-ciclobutilo; o 2,2-difluoroetilo;

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es etilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es isopropilo.

- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 2-amino-propilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es oxetan-3-ilo.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 2-metoxi-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 2-hidroxi-etilo.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es ciclopropilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es piperidin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 1-metil-piperidin-4-ilo.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es terc-butilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 2-hidroxi-2-metil-propilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es ciclobutilo.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 1-metil-ciclobutilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 2-hidroxi-propilo.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 1-ciano-ciclopropilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 3,3-difluoro-ciclobutilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es ciclopropilmetilo.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 3-fluoro-ciclobutilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁶ es 2,2-difluoroetilo.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula I, 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 o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxí, hidroxí-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, o heterociclilo, o dos de los grupos,
- 40 junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.
- En realizaciones de fórmula I, en la 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 seleccionado entre O, N y S(O)_n, dicho anillo puede ser: azetidínilo; pirrolidínilo; piperidínilo; piperazinilo; morfolínilo; tiomorfolínilo; 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 opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- 45 En realizaciones de fórmula I, en la 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 seleccionado entre O, N y S(O)_n, dicho anillo puede ser: azetidínilo; pirrolidínilo; piperidínilo; piperazinilo; o morfolínilo; cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolínilo que está opcionalmente sustituido una o dos veces con grupos seleccionados independientemente 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, o heterociclilo, o los dos grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolínilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperidínilo que está opcionalmente sustituido una o dos veces con grupos seleccionados independientemente 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, o
- 65

heterociclilo, o los dos grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperazinilo que está opcionalmente sustituido una o dos veces con grupos seleccionados independientemente 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, o heterociclilo, o los dos grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidinilo que está opcionalmente sustituido una o dos veces con grupos seleccionados independientemente 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, o heterociclilo, o los dos grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo seleccionado 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-difluoro-piperidin-1-ilo; 3-metil-piperidin-1-ilo; 4-metoxi-piperidin-1-ilo; 3,3-difluoro-piperidin-1-ilo; 4-ciano-piperidin-1-ilo; 4-fluoro-piperidin-1-ilo; 3-metoxi-piperidin-1-ilo; 4-etil-piperazin-1-ilo; 4-acetil-piperazin-1-ilo; 3-trifluorometil-piperidin-1-ilo; 4-terc-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-trifluorometil-pirrolidin-1-ilo; 4-(2,2,2-trifluoro-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-ciclobutil-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-difluoro-azetidín-1-ilo; 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo; 4-piperidin-4-il-piperazin-1-ilo; (4,4-difluoro-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-ilo; 4-metoxi-piperidin-1-ilo; [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-Fluoro-pirrolidin-1-ilo; (S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-ilo; piperazin-1-ilo; 3,3-Difluoro-pirrolidin-1-ilo; 3,3-Difluoro-azetidín-1-ilo; 2,2,6,6-tetrafluoro-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-difluoropirrolidin-1-ilo; 3,4-difluoropirrolidin-1-ilo; y 3-metoxipirrolidin-1-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo seleccionado 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-difluoro-piperidin-1-ilo; 3-metil-piperidin-1-ilo; 4-metoxi-piperidin-1-ilo; 3,3-difluoro-piperidin-1-ilo; 4-ciano-piperidin-1-ilo; 4-fluoro-piperidin-1-ilo; 3-metoxi-piperidin-1-ilo; 4-etil-piperazin-1-ilo; 4-acetil-piperazin-1-ilo; 3-trifluorometil-piperidin-1-ilo; 4-terc-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-trifluorometil-pirrolidin-1-ilo; 4-(2,2,2-trifluoro-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-ciclobutil-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-difluoro-azetidín-1-ilo; 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo; y 4-piperidin-4-il-piperazin-1-ilo.

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

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

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

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

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

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

- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-ciclobutil-piperazin-1-ilo.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-oxetan-3-il-piperazin-1-ilo.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-morfolin-4-il-azetidín-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilo.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-piperidin-4-il-piperazin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (4,4-difluoro-piperidin-1-ilo).
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (3-morfolin-4-il-azetidín-1-ilo).
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo). En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-metoxi-piperidin-1-ilo).
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman [1,4]oxazepan-4-ilo.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-hidroxi-azetidín-1-ilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-ciano-pirrolidin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (3R,5S)-dimetil-piperazin-1-ilo.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-Fluoro-pirrolidin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-ilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman piperazin-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,3-difluoro-pirrolidin-1-ilo.
- 65

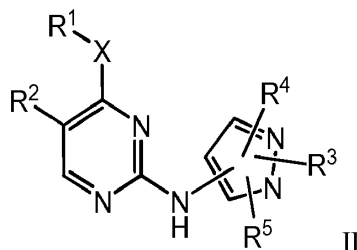
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2,2,6,6-tetrafluoro-morfolín-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-metoximetil-pirrolidín-1-ilo. En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (S)-2-metoximetil-pirrolidín-1-ilo.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptán-5-ilo.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (3S,4S)-3,4-difluoropirrolidín-1-ilo; 3,4-difluoropirrolidín-1-ilo; y 3-metoxipirrolidín-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es halo.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es halo-alquilo C₁₋₆.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es halo-alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es halo o metoxi.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es flúor, cloro o metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es flúor o cloro.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es metoxi.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es cloro.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es flúor.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es alcoxi C₁₋₆, en el que al menos un carbono es C¹¹.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es alquilo C₁₋₆, en el que al menos un carbono es C¹¹.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es C¹¹ metoxi.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es C¹¹ metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es halo-alquilo C₁₋₆, en el que al menos un halo es F¹⁸.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es halo-alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es halo-alcoxi C₁₋₆, en el que al menos un halo es F¹⁸.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es fluorometoxi.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es 2-fluoroetoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es fluoro-di-deuterometoxi (FCD₂O-).
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es 2-fluoro-tetra-deuterometoxi (FCD₂CD₂O-).
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es F¹⁸ fluorometoxi (F¹⁸CH₂O-).
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es 2-F¹⁸ fluoroetoxi (F¹⁸CH₂CH₂O-).
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es F¹⁸ fluoro-di-deuterometoxi (F¹⁸CD₂O-).

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es 2-F¹⁸ fluoro-tetra-deuterioetoxi (F¹⁸CD₂CD₂O-).

En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es -O¹¹CH₃, -CH₂CH₂¹⁸F, -CD₂CD₂¹⁸F, -CH₂CD₂¹⁸F, -CH₂¹⁸F, o -CD₂¹⁸F

5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ es F¹⁸.

En ciertas realizaciones, el compuesto de ligando PET de LRRK2 es de fórmula II:



II

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

X es: -NR^a-; o -O-, en la que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con alquilo C₁₋₆; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷; o heterocicliil-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷;

20 o X y R¹ juntos forman alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶;

25 o R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷;

30 R² es: alquilo C₁₋₆; halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶; -OR^b, en la que R^b es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶, o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶; o -C(O)-R^c, en la que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, o heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷;

35 R³ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-sulfonyl, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷; heterocicliil-alquilo C₁₋₆, en la que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁷; arilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; aril-alquilo C₁₋₆, en la que la porción arilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁸; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; heteroaril-alquilo C₁₋₆, en la que la porción heteroarilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁸; o -Y-C(O)-R^d;

45 Y es alqueno C₂₋₆ o un enlace;

50 R^d es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, di-alquil C₁₋₆-amino, halo-alquil C₁₋₆-amino, di-halo-alquil C₁₋₆-amino, halo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, hidroxi, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶, -heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷, o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, en la que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁷;

55 R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; ciano; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; alcoxi C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶; o -Y-C(O)-R^d;

R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

- 5 cada R⁶ es independientemente: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; oxo; ciano; halo; o Y-C(O)-R^d;
- 5 cada R⁷ es independientemente: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo; oxo; alcoxi C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano; -Y-C(O)-R^d; heterociclilo; heterocicilil-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; o cicloalquilsulfonilo C₃₋₆; y
- 10 cada R⁸ es independientemente: oxo; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo; alquilsulfonilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano; heterociclilo; heterocicilil-alquilo C₁₋₆; -Y-C(O)-R^d; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, o cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula II, el compuesto se marca con F¹⁸.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, el compuesto se marca con F¹⁸ en un resto alcoxi C₁₋₆.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula II, el compuesto se marca con C¹¹.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, el compuesto se marca con C¹¹ en un resto alcoxi C₁₋₆.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -NR^a- o -O-.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -NR^a.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -O-.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -NH- o -O-.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -NH-.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -O-.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^a es hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^a es alquilo C₁₋₆.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; amino-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 la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterocicilil-alquilo C₁₋₆.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; tetrahydrofuranoilo; tetrahydrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetaniolo; u oxetan-alquilo C₁₋₆.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; o alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es alquilo C₁₋₆ o halo-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es alquilo C₁₋₆.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es halo-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es amino-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.
- 65

- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es heterociclilo o heterocicilil-alquilo C₁₋₆.
- En realizaciones de fórmula II, en la que R¹ es heterociclilo o heterocicilil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo u oxetanilo, cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- 10 En realizaciones de fórmula II, en la que R¹ es heterociclilo o heterocicilil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclilo puede ser tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahydrofuranoilo u oxetanilo, cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es tetrahydrofuranoilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es tetrahidropiranilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es tetrahydrofuranoil-alquilo C₁₋₆ u oxetanilo.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es tetrahydrofuranoil-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es oxetanilo.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es oxetan-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; tetrahidropiranilo; 2,2-difluoroetilo; o tetrahydro furanilmetilo.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; tetrahidropiranilo; 2,2-difluoroetil ; o tetrahydrofuranoilmetilo.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopentilmetilo; metoxietilo; oxetanilo; tetrahidropiranilo; o tetrahydrofuranoilmetilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es 2,2-difluoroetilo.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; o isobutilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es metilo o etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es metilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; o ciclopropiletilo.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: ciclopentilo; ciclohexilo; o ciclopentilmetilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ es: ciclopropilo.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de tres miembros.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de cuatro miembros.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de cinco miembros.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula II, R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de seis miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula II, X y R¹ juntos forman alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.

5 En ciertas realizaciones de fórmula II, X y R¹ juntos forman alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, X y R¹ juntos forman cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

10 En ciertas realizaciones de fórmula II, X y R¹ juntos forman cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.

15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es: alquilo C₁₋₆; halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquínilo C₂₋₆; alquénilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; -OR^b, en la que R^b es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c.

20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranóilo; tetrahidrofuranóil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆.

25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; ciano; alquínilo C₂₋₆; alquénilo C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; ciano; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.

30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es: halo; halo-alquilo C₁₋₆ o ciano.

35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es: flúor; bromo; cloro; yodo; trifluorometilo; o ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es: cloro; trifluorometilo; o ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es: halo; o halo-alquilo C₁₋₆.

40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es halo.

45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es alcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es halo-alcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es halo-alquilo C₁₋₆.

50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es cicloalquilo C₃₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.

55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es tetrahidrofuranóilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es tetrahidrofuranóil-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es oxetanilo.

60 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es oxetan-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es flúor, cloro o bromo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es cloro.

65 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es flúor.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es bromo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es bromo.

5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es yodo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es trifluorometilo.

10 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es alquínilo C₂₋₆.

15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es alquénilo C₂₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es -OR^b, en la que R^b es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.

20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R² es -C(O)-R^c, en la que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, o heterociclilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alquénilo C₂₋₆; alquínilo C₂₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷; heterocicliil-alquilo C₁₋₆, en la que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁷; arilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸; o -Y-C(O)-R^d.

30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alquénilo C₂₋₆; alquínilo C₂₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆; alquilsulfonilalquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; arilo; heteroarilo; o -C(O)-R^c.

35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^b en la que R^b es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, o heterociclilo.

40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en la que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, o heterociclilo.

45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷; heterocicliil-alquilo C₁₋₆, en la que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁷; o -C(O)-R^d.

50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en la que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, o heterociclilo.

55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterocicliil-alquilo C₁₋₆.

60 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; o alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

En realizaciones de fórmula II, en la que R³ es heterociclilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo u oxetanilo.

65 En realizaciones de fórmula II, en la que R³ es heterociclilo o heterocicliil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo u oxetanilo, cada

uno opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R^7 como se define en el presente documento.

5 En realizaciones de fórmula II, en la que R^3 es heterociclilo o heterocicilil-alquilo C_{1-6} , dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranoilo u oxetanilo.

10 En realizaciones de fórmula II, en la que R^3 es heterociclilo o heterocicilil-alquilo C_{1-6} , dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, pirrolidinilo, azetidino, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranoilo u oxetanilo, cada uno opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R^7 como se define en el presente documento.

15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; 2-(morfolin-4-il)-etilo; 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; o morfolin-4-il-carbonilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; 2-(morfolin-4-il)-etilo; 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo; o tetrahidropiran-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es hidrógeno.

20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es halo-alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es halo-alquilo C_{1-6} , en el que al menos un halo es F^{18} .

25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es 2-fluoroetilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es 2- F^{18} fluoroetilo.

30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es 2- F^{18} fluoro-tetra-deuteroetilo ($F^{18}CD_2CD_2$).

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es alqueno C_{2-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es alquino C_{2-6} .

35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es hidroxi-alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .

40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} .

45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} .

50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es heterociclilo.

55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es heterocicilil-alquilo C_{1-6} , en la que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R^7 .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es heterocicilil-alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es $-C(O)-R^c$.

60 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es ciano-alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es alquilsulfonilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .

65 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es amino-alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es arilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es arilo.

5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es fenilo opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R⁸.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R⁸.

10 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es heteroarilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.

15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: hidrógeno; metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; ciclopropilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilo; metanosulfonilo; etilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; sec-butilsulfonilo; morfolin-4-il-etilo; oxetan-3-ilo; 2-metoxietilo; 2-hidroxi-2-metil-propilo; 3-hidroxi-2-metil-propan-2-ilo; 2-metoxi-propilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahidrofuran-3-ilo; 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahidro-2H-piran-3-ilo); fenilo; 4-(metilsulfonil)fenilo); 4-ciano-fenilo; 4-fluoro-fenilo; 4-cloro-fenilo; 3,5-difluorofenilo; 4-(dimetilamino-carbonil)-fenilo); 4-(ciclopropilsulfonil)fenilo); 2,2,2-trifluoroetilo; 2-fluoroetilo; difluorometilo; 2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo; 1-metil-ciclopropil-carbonilo; 3-metilpiridin-4-ilo; 2-metilpiridin-4-ilo; piridin-2-ilo; pirimidin-2-ilo; pirimidin-5-ilo; piridin-2-ilmetilo; 1-(piridin-2-il)etilo; ciclopropilsulfonilo; 1-ciano-1-metil-etilo (también denominado 2-ciano-propan-2-ilo); 2-ciano-etilo; 1-ciano-etilo; 2-ciano-2-metilpropilo; 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo; 1-(metilsulfonil)azetidín-3-ilo; (3-metiloxetan-3-il)metilo; (1S,5S)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo; 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo; 1-acetil-piperidin-4-ilo; 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 1-metil-piperidin-4-ilo; 1-metil-2-oxo-piperidin-5-ilo; 2-oxo-piperidin-5-ilo; 1-(isopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)azetidín-3-ilo; 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 2-metoxiciclopentilo; 3-metoxiciclopentilo; 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo; tetrahidro-2H-1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo; 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo; 1-metoxipropan-2-ilo; 1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-ilo); 1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilo; 1-isopropilazetidín-3-ilo; 3-fluoro-1-metilpiperidin-4-ilo; 1-etil-3-fluoropiperidin-4-ilo; 1-metilpirrolidin-3-ilo; 2-metoxietil)piperidin-4-ilo); 1-metil-1-(metilamino-carbonil)-etilo; 2-metil-2-morfolino-propilo; 4,4-difluorociclohexilo; morfolin-4-il-carbonilo; dimetilamino-carbonil-metilo; metilamino-carbonil-metilo; 1-metil-1-(dimetilamino-carbonil)-etilo; pirrolidin-'-il-carbonilo; 1-ciano-ciclopropilo; 1-(pirrolidin-'-il-carbonil)-etilo; 1-(dimetilamino-carbonil)-etilo; 1-(metoxi-carbonil)-etilo; 1-(terc-butilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(2,2,2-trifluoroetilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(etilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(ciclopropilmetilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(etilaminocarbonil)-ciclo butilo; 1-(isopropilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-ciano-ciclobutilo; 2-metoxi-1-metil-etilo; 1-metil-1-(metoxi-carbonil)-etilo; 2-metoxi-2-metil-propan-1-ilo; 1-(oxetan-3-il)-pirrolidin-3-ilo; isopropilsulfonilo; butano-2-sulfonilo; 1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-ilo; 3-fluoro-1-metil-piperidin-4-ilo; 1-etil-3-fluoro-piperidin-4-ilo; piridin-3-ilmetilo; 6-metil-piridin-2-ilmetilo; 2-(morfolin-1-il)-1,1-dimetil-etilo; pirimidin-2-il-metilo; 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)-piperidin-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)-piperidin-3-ilo; 1-([1,3]Dioxolan-2-ilmetil)-piperidin-4-ilo; piridazin-3-ilmetilo; piperidin-3-ilo; pirazin-2-ilmetilo; 2-hidroxi-3-metilbutan-1-ilo; 1-([1,3]Dioxolan-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ilo; pirimidin-4-ilmetilo; 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo; 1-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilo; 1-metil-1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilo; 3-fluoro-piperidin-4-ilo; 2-hidroxi-ciclopentilo; dimetil-[1,3]dioxan-5-ilo; 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo; 2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilo; 2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; o 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: metilo; etilo; propilo; isopropilo; butilo; ciclopropilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilo; metanosulfonilo; etilsulfonilo; ciclopropilsulfonilo; sec-butilsulfonilo; morfolin-4-il-etilo; oxetan-3-ilo; 2-metoxietilo; 2-hidroxi-2-metil-propilo; 3-hidroxi-2-metil-propan-2-ilo; 2-metoxi-propilo; tetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahidrofuran-3-ilo; 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo; tetrahidro-2H-piran-3-ilo); fenilo; 4-(metilsulfonil)fenilo); 4-ciano-fenilo; 4-fluoro-fenilo; 4-cloro-fenilo; 3,5-difluorofenilo; 4-(dimetilamino-carbonil)-fenilo); 4-(ciclopropilsulfonil)fenilo); 2,2,2-trifluoroetilo; 2-fluoroetilo; difluorometilo; 2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo; 1-metil-ciclopropil-carbonilo; 3-metilpiridin-4-ilo; 2-metilpiridin-4-ilo; piridin-2-ilo; pirimidin-2-ilo; pirimidin-5-ilo; piridin-2-ilmetilo; 1-(piridin-2-il)etilo; ciclopropilsulfonilo; 1-ciano-1-metil-etilo (también denominado 2-ciano-propan-2-ilo); 2-ciano-etilo; 1-ciano-etilo; 2-ciano-2-metilpropilo; 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo; 1-(metilsulfonil)azetidín-3-ilo; (3-metiloxetan-3-il)metilo; (1S,5S)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo; 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo; 1-acetil-piperidin-4-ilo; 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 1-metil-piperidin-4-ilo; 1-metil-2-oxo-piperidin-5-ilo; 2-oxo-piperidin-5-ilo; 1-(isopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)azetidín-3-ilo; 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo; 2-metoxiciclopentilo; 3-metoxiciclopentilo; 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo; tetrahidro-2H-1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo; 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo; 1-metoxipropan-2-ilo; 1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-ilo); 1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilo; 1-isopropilazetidín-3-ilo; 3-fluoro-1-metilpiperidin-4-ilo; 1-etil-3-fluoropiperidin-4-ilo; 1-metilpirrolidin-3-ilo; 2-metoxietil)piperidin-4-ilo); 1-metil-1-(metilamino-carbonil)-etilo; 2-metil-2-morfolino-propilo; 4,4-difluorociclohexilo; morfolin-4-il-carbonilo; dimetilamino-carbonil-metilo; metilamino-carbonil-metilo; 1-metil-1-(dimetilamino-carbonil)-etilo; pirrolidin-'-il-carbonilo; 1-ciano-ciclopropilo; 1-(pirrolidin-'-il-carbonil)-etilo; 1-(dimetilamino-carbonil)-etilo; 1-(metoxi-carbonil)-etilo; 1-(terc-butilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(2,2,2-trifluoroetilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(etilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(ciclopropilmetilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-(etilaminocarbonil)-ciclo butilo; 1-

(isopropilamino-carbonil)-1-metil-etilo; 1-ciano-ciclobutilo; 2-metoxi-1-metil-etilo; 1-metil-1-(metoxi-carbonil)-etilo; 2-metoxi-2-metil-propan-1-ilo; 1-(oxetan-3-il)-pirrolidin-3-ilo; isopropilsulfonilo; butano-2-sulfonilo; 1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-ilo; 3-fluoro-1-metil-piperidin-4-ilo; 1-etil-3-fluoro-piperidin-4-ilo; piridin-3-ilmetilo; 6-metil-piridin-2-ilmetilo; 2-(morfolin-1-il)-1,1-dimetil-etilo; pirimidin-2-il-metilo; 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)-piperidin-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)-piperidin-3-ilo; 1-([1,3]Dioxolan-2-ilmetil)-piperidin-4-ilo; piridazin-3-ilmetilo; piperidin-3-ilo; pirazin-2-ilmetilo; 2-hidroxi-3-metil-butan-1-ilo; 1-([1,3]Dioxolan-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ilo; pirimidin-4-ilmetilo; 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo; 1-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilo; 1-metil-1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilo; 3-fluoro-piperidin-4-ilo; 2-hidroxi-ciclopentilo; dimetil-[1,3]dioxan-5-ilo; 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo; 2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilo; 2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo; o 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: hidrógeno; metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; o morfolin-4-il-carbonilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo; o tetrahidropiran-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: metilo; etilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; o 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: metilo; etilo; isopropilo; 2-metoxi-etilo; oxetan-3-ilo; o 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es: metilo; etilo; o isopropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es etilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es n-propilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es isopropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-metoxi-etilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es oxetan-3-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-hidroxi-2-metil-propan-1-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es tetrahidropiran-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es morfolin-4-il-carbonilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es butilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es ciclopropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es ciclopropilmetilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es ciclobutilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es metanosulfonilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es etilsulfonilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es ciclopropilsulfonilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es sec-butilsulfonilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es morfolin-4-il-etilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-hidroxi-2-metil-propilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 3-hidroxi-2-metil-propan-2-ilo.

- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-metoxi-propilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es tetrahidro-2H-piran-4-ilo.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es tetrahidrofuran-3-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es tetrahidro-2H-piran-3-ilo).
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es fenilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 4-(metilsulfonyl)fenilo).
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 4-ciano-fenilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 4-fluoro-fenilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 4-cloro-fenilo.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 3,5-difluorofenilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 4-(dimetilamino-carbonil)-fenilo).
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 4-(ciclopropilsulfonyl)fenilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2,2,2-trifluoroetilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-fluoroetilo.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es difluorometilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metil-ciclopropil-carbonilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 3-metilpiridin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-metilpiridin-4-ilo.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es piridin-2-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es pirimidin-2-ilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es pirimidin-5-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es piridin-2-ilmetilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(piridin-2-il)etilo.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es ciclopropilsulfonyl.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-ciano-1-metil-etilo (también denominado 2-ciano-propan-2-ilo).
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-ciano-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-ciano-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-ciano-2-metil-propilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(metilsulfonyl)azetidín-3-ilo.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es (3-metiloxetan-3-il)metilo.

- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es (1S,5S)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-acetil-piperidin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metil-piperidin-4-ilo.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metil-2-oxo-piperidin-5-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-oxo-piperidin-5-ilo.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(isopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(oxetan-3-il)azetidín-3-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(ciclopropil-carbonil)-piperidin-4-ilo.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-metoxiciclopentilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 3-metoxiciclopentilo.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metoxi-2-metilpropan-2-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es tetrahidro-2H-1,1-dioxo-tiopiran-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilo.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metoxipropan-2-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(2,2,2-trifluoroetil)azetidín-3-ilo).
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-isopropilazetidín-3-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 3-fluoro-1-metilpiperidin-4-ilo.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-etil-3-fluoropiperidin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metilpirrolidin-3-ilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-metoxietil)piperidin-4-ilo).
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metil-1-(metilamino-carbonil)-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-metil-2-morfolino-propilo.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 4,4-difluorociclohexilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es dimetilamino-carbonil-metilo.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es metilamino-carbonil-metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metil-1-(dimetilamino-carbonil)-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es pirrolidin-1-il-carbonilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-ciano-ciclopropilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(pirrolidin-1-il-carbonil)-etilo.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(dimetilamino-carbonil)-etilo.

- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(metoxi-carbonil)-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(terc-butilamino-carbonil)-1-metil-etilo.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(2,2,2-trifluoroetilamino-carbonil)-1-metil-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(etilamino-carbonil)-1-metil-etilo.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(ciclopropilmetilamino-carbonil)-1-metil-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(etilamino-carbonil)-ciclobutilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(isopropilamino-carbonil)-1-metil-etilo.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-ciano-ciclobutilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es dimetil-[1,3]dioxan-5-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-metoxi-2-metil-propan-1-ilo.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-metoxi-1-metil-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metil-1-(metoxi-carbonil)-etilo.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-oxetan-3-il-pirrolidin-3-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es isopropilsulfonilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es butano-2-sulfonilo.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(2-fluoroetil)-piperidin-4-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 3-fluoro-1-metil-piperidin-4-ilo.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-etil-3-fluoro-piperidin-4-ilo. En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es piridin-3-ilmetilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 6-metil-piridin-2-ilmetilo.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-(morfolin-1-il)-1,1-dimetil-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es pirimidin-2-il-metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 3-fluoro-1-(oxetan-3-il)-piperidin-4-ilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-(oxetan-3-il)-piperidin-3-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-([1,3]Dioxolan-2-ilmetil)-piperidin-4-ilo.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es piridazin-3-ilmetilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es piperidin-3-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es pirazin-2-ilmetilo.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-hidroxi-3-metil-butan-1-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-([1,3]dioxolan-2-ilmetil)-pirrolidin-3-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es pirimidin-4-ilmetilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metil-1H-pirazol-3-ilmetilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metil-1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-1-3-il)-etilo.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metil-1-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilo.

- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 3-fluoro-piperidin-4-ilo; 2-hidroxi-ciclopentilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propan-2-ilo.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)propan-2-ilo; 2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)propan-2-ilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-(1-metil-1H-pirazol-5-ilo).
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 2-(4H-1,2,4-triazol-3-il)propan-2-ilo.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.
- En realizaciones de fórmula II, en la que R³ es arilo, dicho arilo puede ser fenilo sin sustituir o fenilo sustituido una o más veces con R⁸, o en ciertas realizaciones, una vez, dos veces o tres veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo o ciano.
- 20 En realizaciones de fórmula II, en la que R³ es heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, dicho resto heteroarilo puede ser pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o dos veces con R⁸, o en ciertas realizaciones, sustituidos una o dos veces con alquilo C₁₋₆.
- 25 En realizaciones de fórmula II, en la que R³ es heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, dicho resto heteroarilo puede ser pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo u oxadiazolilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o dos veces con R⁸, o en ciertas realizaciones, sustituidos una o dos veces con alquilo C₁₋₆.
- 30 En realizaciones de fórmula II, en la que R³ es heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₆, dicho resto heteroarilo puede ser pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o más veces con R⁸.
- 35 En realizaciones de fórmula II, en la que R³ es heterociclilo, dicho resto heterociclilo puede ser piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranoilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahydrotiopiranilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o más veces con R⁷.
- 40 En realizaciones de fórmula II, en la que R³ es heterociclil-alquilo C₁₋₆, dicho resto heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahydrofuranoilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahydrotiopiranilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o más veces con R⁷.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R³ es -Y-C(O)-R^d.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula II, Y es un enlace.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, Y es alquileno C₂₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, Y es isopropilidino.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula II, Y es metileno.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, Y es etileno.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula II, Y es -C(CH₃)₂-.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, Y es -CH₂-.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, Y es -CH(CH₃)-.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula II, Y es -CH₂(CH₃)₂-.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, Y es -C(CH₃)₂-CH₂-.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino o heterociclilo.

- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es alcoxi C₁₋₆.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es amino.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es halo-alquilo C₁₋₆.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es hidroxialquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es ciano-alquilo C₁₋₆.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es amino-alquilo C₁₋₆.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R⁷.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es heterociclil-alquilo C₁₋₆, en la que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁷.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es 1-metil-ciclopropilo; metilamino; dimetilamino; pirrolidin-1-ilo; metoxi; ciclopropil-metilo; etilo; 2,2,2-trifluoroetilo; terc-butilo; o isopropilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es 1-metil-ciclopropilo.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es metilamino.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es dimetilamino.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es pirrolidin-1-ilo.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es ciclopropil-metilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es 2,2,2-trifluoro-etilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es terc-butilo.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es isopropilo.
- En realizaciones de fórmula II, en la que R^d es heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₆, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, azetidino, tetrahidrofuranoilo u oxetanilo, cada uno opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R⁷ como se define en el presente documento.
- 55 En realizaciones de fórmula II, en la que R^d es heterociclilo, dicho resto heterociclilo puede ser piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahidrotiopiranilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o más veces con R⁷.
- 60 En realizaciones de fórmula II, en la que R^d es heterociclil-alquilo C₁₋₆, dicho resto heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahidrotiopiranilo, estando cada uno sin sustituir o sustituido una o más veces con R⁷.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^d es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la

porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en la que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, o heterociclilo.

5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es: alquilo C₁₋₆; halo; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en la que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, o heterociclilo.

10 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; o -C(O)-R^c, en la que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, o heterociclilo.

15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo; o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es hidrógeno.

20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es halo.

25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es halo-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es hidroxialquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.

35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es hidrógeno o metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.

40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es -C(O)-R^c, en la que R^c es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, o heterociclilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es -C(O)-R^c, en la que R^c es heterociclilo.

45 En realizaciones de fórmula II, en la que R^c es heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

En realizaciones de fórmula II, en la que R^c es heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es: hidrógeno; metilo; isopropilo; ciclopropilo; cloro; o morfolin-4-il-carbonilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es: hidrógeno; metilo; isopropilo; ciclopropilo; o cloro.

55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es isopropilo.

60 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es ciclopropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es cloro.

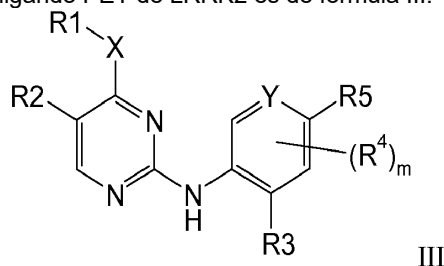
En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es morfolin-4-il-carbonilo.

65 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁴ es 2-fluoro-etilo.

- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^4 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces, o una o dos veces, con R^6 .
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^4 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces, o una o dos veces, con R^6 .
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^4 es $-Y-C(O)-R^d$.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 y R^4 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que incluye opcionalmente un heteroátomo seleccionado entre O, N y S.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^5 es hidrógeno.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^5 es alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^5 es metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, cada R^6 es independientemente alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; ciano; o halo.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^6 es alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; o halo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^6 es alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; o halo.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^6 es alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^6 es halo-alquilo C_{1-6} . En ciertas realizaciones de fórmula II, R^6 es alcoxi C_{1-6} .
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^6 es ciano.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^6 es halo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^6 es $Y-C(O)-R^d$.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^6 es oxo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, cada R^7 es independientemente alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; ciano; heterociclilo; o cicloalquilsulfonilo C_{3-6} en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 .
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es halo-alquilo C_{1-6} .
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es halo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es alquilsulfonilo C_{1-6} .
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es ciano.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es $-Y-C(O)-R^d$.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es heterociclilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es cicloalquilsulfonilo C_{3-6} en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 .
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es oxo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es alcoxi C_{1-6} .
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es heterociclil-alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R^7 es cicloalquilo C_{3-6} .

- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En realizaciones de fórmula II, en la que R⁷ es heterociclilo, dicho resto heterociclilo puede ser piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahidrotiopiranilo.
- 5 En realizaciones de fórmula II, en la que R⁷ es heterocicilil-alquilo C₁₋₆, dicho resto heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahidrotiopiranilo.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula II, cada R⁸ es independientemente oxo; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo; alcoxi C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; ciano; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶, o cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es oxo. En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es halo-alquilo C₁₋₆. En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es halo. En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es alcoxi C₁₋₆.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es ciano.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es heterociclilo.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es -Y-C(O)-R^d.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido una o más veces con R⁶.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁷ es cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida una o más veces con R⁶.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es oxo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es alquilo C₁₋₆.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es halo-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es halo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es alquil C₁₋₆-sulfonilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es ciano; heterociclilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es heterocicilil-alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es -Y-C(O)-R^d.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es cicloalquilo C₃₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula II, R⁸ es cicloalquil C₃₋₆-alquil C₁₋₆- cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo.
- 60 En realizaciones de fórmula II, en la que R⁸ es heterociclilo, dicho resto heterociclilo puede ser piperidinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahidrotiopiranilo.
- En realizaciones de fórmula II, en la que R⁸ es heterocicilil-alquilo C₁₋₆, dicho resto heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranoilo, azetidino, [1,3]dioxolanilo o tetrahidrotiopiranilo.
- 65

En otra realización, el compuesto de ligando PET de LRRK2 es de fórmula III:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 m es de 0 a 3;

X es: $-NR^a-$; $-O-$; o $-S(O)_r-$, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 Y es C, CH o N,

R^1 es: alquilo C_{1-6} ; alquenoilo C_{1-6} ; alquinoilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahydrofuranoilo; tetrahydrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

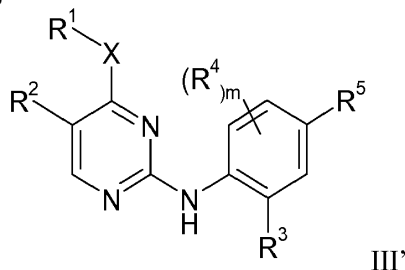
o R^1 y R^a , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C_{1-6} ;

20 R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquinoilo C_{1-6} ; alquenoilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahydrofuranoilo; tetrahydrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

25 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente: halo; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; o halo-alcoxi C_{1-6} ; y

R^5 es: alquil C_{1-6} -sulfonyl; ciano; heterociclilo; heterociclil-alquilo C_{1-6} ; y carboxi.

30 En otra realización, el compuesto de ligando PET de LRRK2 de fórmula III es de fórmula III':



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

35 m es de 0 a 3;

X es: $-NR^a-$; $-O-$; o $-S(O)_r-$, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

40 R^1 es: alquilo C_{1-6} ; alquenoilo C_{1-6} ; alquinoilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahydrofuranoilo; tetrahydrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

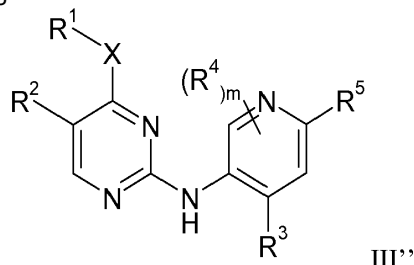
45 o R^1 y R^a , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C_{1-6} ;

R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquinoilo C_{1-6} ; alquenoilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la

porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

5 cada uno de R³ y R⁴ es independientemente: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆; y R⁵ es: alquil C₁₋₆-sulfonilo; ciano; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; y carboxi.

En otra realización, el compuesto de ligando PET de LRRK2 de fórmula III es de fórmula III'':



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

m es de 0 a 3;

15 X es: -NR^a-; -O-; o -S(O)_r-, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueno C₁₋₆; alquino C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-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 la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

20 o R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C₁₋₆;

25 R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₁₋₆; alqueno C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

30 cada uno de R³ y R⁴ es independientemente: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆; y

R⁵ es: alquil C₁₋₆-sulfonilo; ciano; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; y carboxi.

35 En ciertas realizaciones de fórmula III, el compuesto se marca con F¹⁸.

En ciertas realizaciones de fórmula III, el compuesto se marca con F¹⁸ en un resto alcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula III, el compuesto se marca con C¹¹.

40 En ciertas realizaciones de fórmula III, el compuesto se marca con C¹¹ en un resto alcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula III, Y es C.

45 En ciertas realizaciones de fórmula III, Y es CH.

En ciertas realizaciones de fórmula III, Y es N.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar 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 con oxo, halo o alquilo C₁₋₆.

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

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

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es acetilo.

- En ciertas realizaciones de fórmula III, cuando R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropil-alquilo C_{1-6} o ciclobutil-alquilo C_{1-6} , entonces X es -O-.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula III, m es de 0 a 2.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, m es 0 o 1.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, m es 0.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula III, m es 1.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, r es 0.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, r es 2.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula III, X es $-NR^a$ o -O-.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, X es $-NR^a$.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula III, X es -O-.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, X es $-S(O)_n$.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, X es -NH- o -O-.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula III, R^a es hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R^a es alquilo C_{1-6} .
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es: alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} .
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranoílo; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; o alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es halo-alquilo C_{1-6} .
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es amino-alquilo C_{1-6} .
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} .
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es tetrahidrofuranoílo.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es tetrahidrofuranil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es oxetan-alquilo C_{1-6} .
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R^1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranoilmetilo.
- 65

En ciertas realizaciones de fórmula III, R₁ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidro furanilmetilo.

5 En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopentilmetilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranoilmetilo.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; o isobutilo.

10 En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es metilo o etilo.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es metilo.

15 En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es etilo.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es: ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; o ciclopropiletilo.

20 En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es: ciclopropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R¹ es: ciclopentilo; ciclohexilo; o ciclopentilmetilo.

25 En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranoilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆.

30 En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; ciano; alquinilo C₁₋₆; alquenilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; ciano; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.

35 En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es: halo; halo-alquilo C₁₋₆; o ciano.

40 En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es: halo; o halo-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es halo.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es alcoxi C₁₋₆.

45 En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es halo-alcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es halo-alquilo C₁₋₆.

50 En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es cicloalquilo C₃₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es tetrahidrofuranoilo.

55 En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es oxetanilo.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es oxetan-alquilo C₁₋₆.

60 En ciertas realizaciones de fórmula III, R₂ es halo, trifluorometilo o ciano.

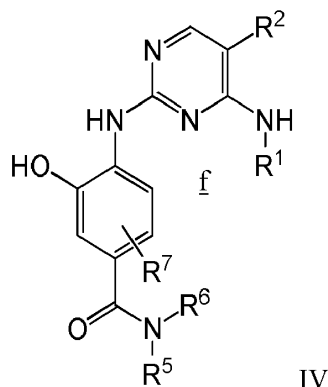
En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es cloro, trifluorometilo o ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es flúor, cloro o bromo.

65 En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es cloro.

- En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es flúor.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es bromo.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es trifluorometilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es metoxi.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es ciano.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es alquino C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R² es alqueno C₁₋₆.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es: alquilo C₁₋₆;
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es halo.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es alquilo C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es halo-alquilo C₁₋₆.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es halo-alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es halo o metoxi.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es flúor, cloro o metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es flúor o cloro.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es metoxi.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es cloro.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula III, R³ es flúor.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es: alquilo C₁₋₆;
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es halo.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es alquilo C₁₋₆.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es halo-alquilo C₁₋₆.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es halo-alcoxi C₁₋₆.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es halo o metoxi.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es flúor, cloro o metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es flúor o cloro.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es cloro.
- En ciertas realizaciones de fórmula III, R⁴ es flúor.

La invención también proporciona compuestos precursores de ligando PET de LRRK2 de fórmula IV:



IV

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

10 R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

15 R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

20 R⁶ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterocicilo; o heterocicil-alquilo C₁₋₆; en la que el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterocicilo y heterocicil-alquilo C₁₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos cada uno con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxi; hidroxi-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonyl; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterocicilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

30 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; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxi; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; halo, nitrilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-sulfonyl; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilcarbonilo C₃₋₆; amino; o heterocicilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros; y

35 R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, R¹, R², R⁵, R⁶, y R⁷ son como se definen en el presente documento para la fórmula I.

En ciertas realizaciones el compuesto se selecciona entre

40 (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;

(5-(fluorometoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;

45 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxifenil)metanona;

(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona;

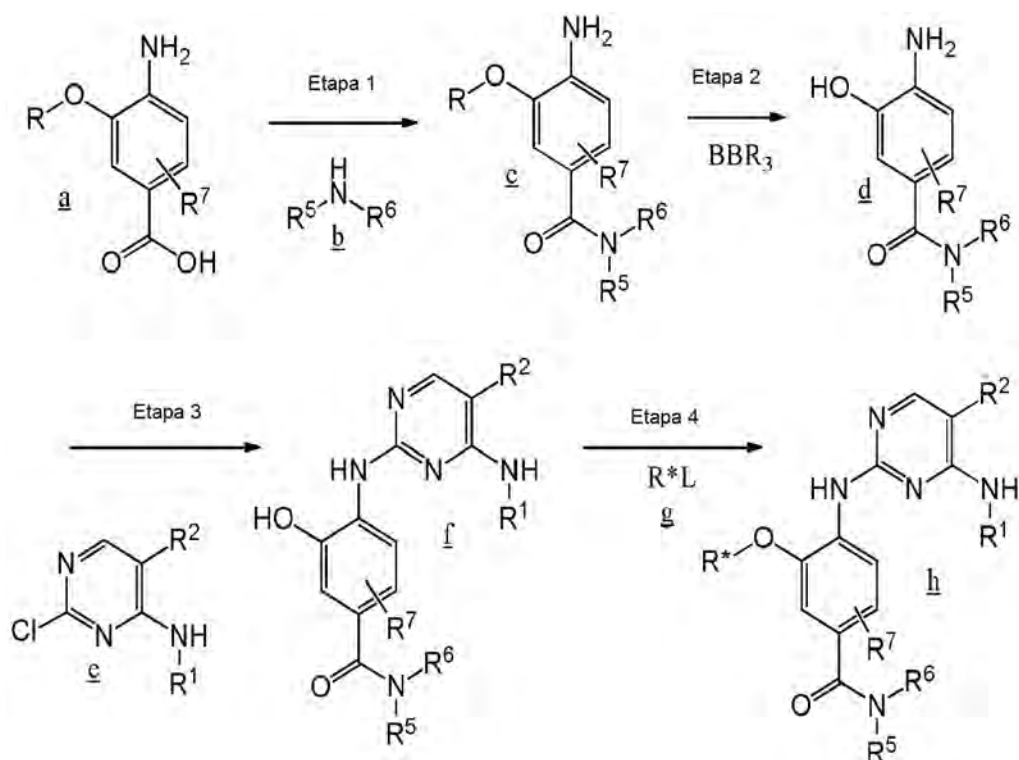
50 (5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(fluorometoxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(fluorometoxi)-2-metoxifenil)metanona;

- (5-(fluorometoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxifenil)metanona;
- 5 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanona;
 N4-etil-N2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
- 10 (5-(fluorometoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona;
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
 (5-(2-fluoroetoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
- 15 (5-(fluorometoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
 N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonyl)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
- 20 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(fluorometoxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
 (2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
 N2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
- 25 5-(fluorometoxi)-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
 (5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
- 30 N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 (2-fluoro-5-(fluorometoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
- 35 5-cloro-N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina;
 (4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-(fluorometoxi)-2-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
 5-cloro-N-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-4-metoxipirimidin-2-amina;
- 40 5-cloro-N-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonyl)fenil)-4-metoxipirimidin-2-amina;
 5-cloro-N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonyl)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina;
- 45 (4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
 N2-(4-(2-fluoroetoxi)-6-morfolinopiridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 (3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
- 50 N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 5-cloro-N-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina;
 N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
- 55 N2-(5-(fluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
- 60 (3-(2-fluoroetoxi)-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona
 (4-((5-cloro-4-metoxipirimidin-2-il)amino)-3-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
- 65 (5-cloro-2-(fluorometoxi)-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona;

- N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-5-(2-fluoroetoxi)-2-
 5 metoxifenil)metanona;
 (5-cloro-4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-(fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona;
 (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona;
 10 (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona;
 (2-fluoro-5-metoxi-4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona;
 15 N2-(1-(2-fluoro-1,1,2,2-tetradeutero-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina; y
 (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona.
- En ciertas realizaciones el compuesto se selecciona entre
- 20 (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
 (5-(fluorometoxi)-2-metil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
 25 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(2-fluoroetoxi)-2-
 metoxifenil)metanona;
 (5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona;
 30 (5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(fluorometoxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(fluorometoxi)-2-
 metoxifenil)metanona;
 35 (5-(fluorometoxi)-2-metil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxifenil)metanona;
 N4-etil-N2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 40 (5-(fluorometoxi)-2-metoxi-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona;
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
 45 (5-(2-fluoroetoxi)-2-metil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
 (5-(fluorometoxi)-2-metoxi-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
- N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonyl)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 50 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(fluorometoxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
 (2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
 N2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 55 5-(fluorometoxi)-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
 (5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
- N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 60 (2-fluoro-5-(fluorometoxi)-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
 5-cloro-N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina;
 65 (4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-(fluorometoxi)-2-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona;

- 5-cloro-N-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-4-metoxipirimidin-2-amina;
 5-cloro-N-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonil)fenil)-4-metoxipirimidin-2-amina;
- 5 5-cloro-N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonil)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina;
 (4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
 N2-(4-(2-fluoroetoxi)-6-morfolinopiridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
- 10 (3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
 N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
- 15 5-cloro-N-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina;
 N2-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
- 20 N2-(5-(fluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
 N2-(1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina; y
 N2-(1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina.
- 25 En una determinada realización de la invención el compuesto es ((3-¹¹Cmetoxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona), (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(2-¹⁸F-etoxi)fenil)(morfolino)metanona o (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(¹⁸F-metoxi)fenil)(morfolino)metanona.
- 30 En una determinada realización de la invención el compuesto es (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-¹¹Cmetoxifenil)(morfolino)metanona, (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(2-¹⁸F-etoxi)fenil)(morfolino)metanona o (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(2-¹⁸F-metoxi)fenil)(morfolino)metanona.
- 35 En una determinada realización de la invención el compuesto es (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-¹⁸F-etoxi)fenil)(morfolino)metanona y (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-¹⁸F-metoxi)fenil)(morfolino)metanona.
- 40 En una determinada realización de la invención el compuesto es ((3-(2-¹⁸F)fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona o (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-¹⁸F-metoxi)fenil)(morfolino)metanona.
- 45 La invención también proporciona un método para preparar ligandos PET de LRRK2, mostrado en el Esquema A, en el que R es alquilo C₁₋₆, R* es alquilo C₁₋₆ que tiene un átomo ¹¹C o ¹⁸F en el mismo, L es un grupo saliente, y R¹, R², R⁵, R⁶ y R⁷ son como se describen en el presente documento para la Fórmula I.



En la etapa 1 del Esquema A, el compuesto de ácido arilo a se hace reaccionar con amina b para proporcionar el compuesto aril amida c. La amina b en muchas realizaciones puede ser morfolina. Después, el compuesto amida c se desalquila en la etapa 2 usando tribromuro de boro o un reactivo similar para proporcionar el compuesto fenol d. Después, se realiza una reacción de alquilación en la etapa 3 por tratamiento del compuesto d con un compuesto pirimidina e para producir el compuesto aminopirimidina f. En la etapa 4, se realiza una O-alquilación haciendo reaccionar el agente de alquilación radiomarcado g con el compuesto aminopirimidina f para dar el compuesto aminopirimidina radiomarcado g de acuerdo con la invención. El grupo R* en el agente de alquilación puede ser un alcoxi C₁₋₆ con un átomo F¹⁸ o ¹¹C en el mismo, tal como -O¹¹CH₃, -CH₂CH₂¹⁸F, -CD₂CD₂¹⁸F, -CH₂CD₂¹⁸F, -CH₂¹⁸F, -CD₂¹⁸F o similares, y un grupo saliente L puede ser tosilo o similar.

Por lo tanto, el método puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula f con un agente de alquilación radiomarcado g para proporcionar un compuesto aminopirimidina radiomarcado de fórmula h. El método puede comprender adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula d con un compuesto de fórmula e para proporcionar el compuesto de fórmula f. El método puede comprender adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula c con tribromuro de boro para proporcionar el compuesto de fórmula f. El método puede comprender adicionalmente hacer reaccionar un compuesto de fórmula a con un compuesto de fórmula b para proporcionar el compuesto de fórmula c.

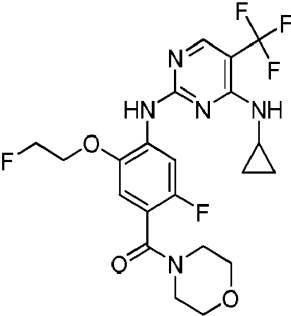
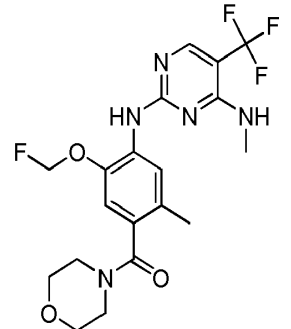
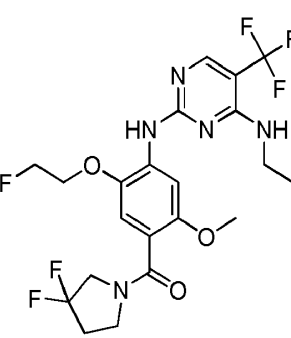
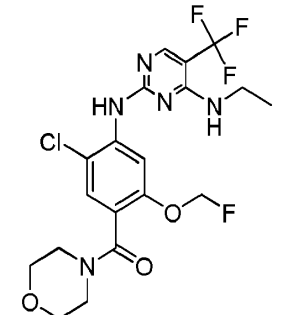
Una cierta realización de la invención se refiere al uso de un compuesto definido en este documento para imágenes de diagnóstico de LRRK2 en el tejido de un sujeto.

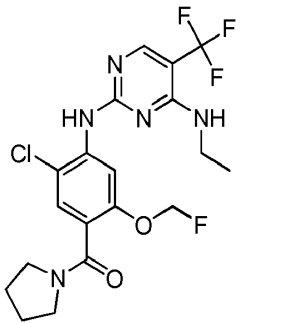
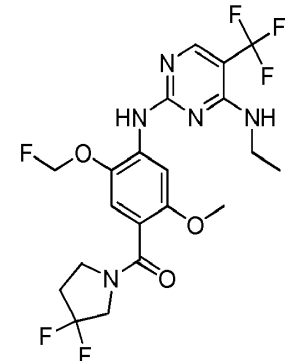
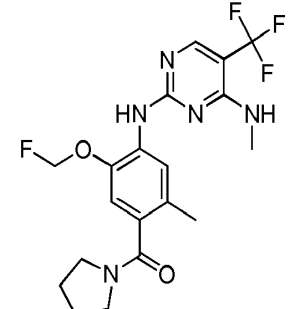
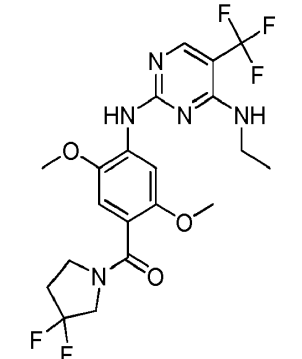
Una cierta realización de la invención se refiere al uso de un compuesto definido en este documento para imágenes de diagnóstico de LRRK2 en tejido del sistema nervioso central (SNC) o cerebral de un sujeto.

Se muestran compuestos representativos de acuerdo con los métodos de la invención en la siguiente Tabla 1, junto con la afinidad por LRRK2 (micromolar).

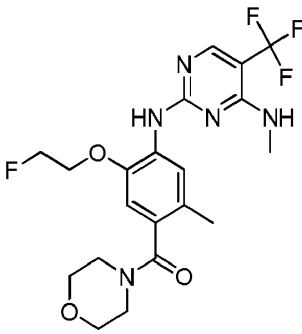
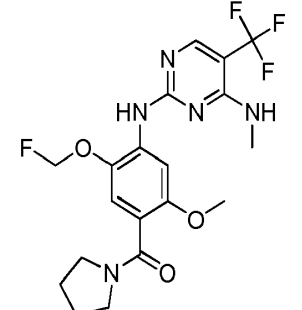
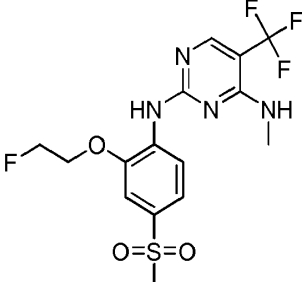
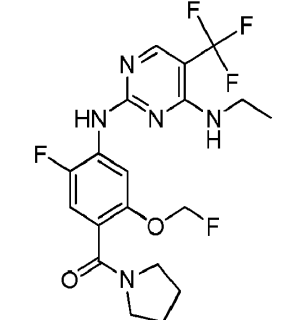
30

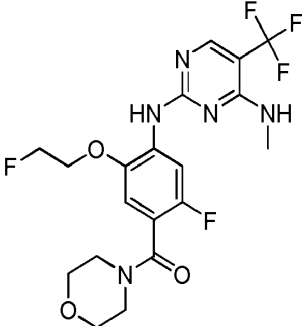
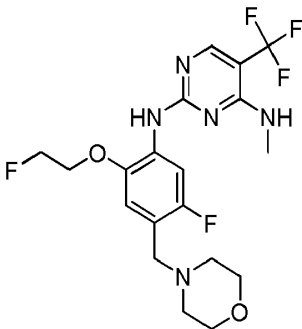
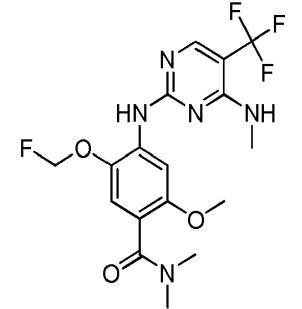
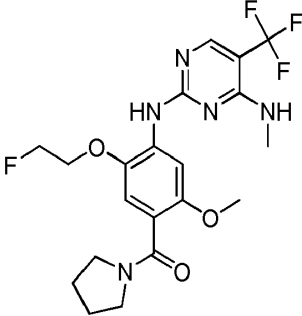
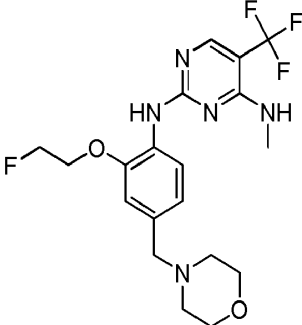
Tabla 1

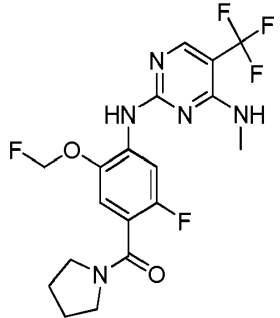
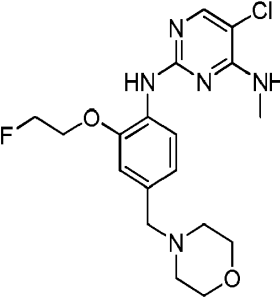
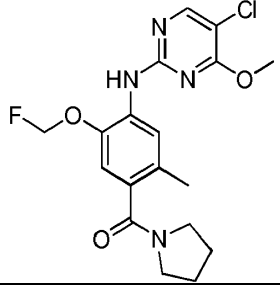
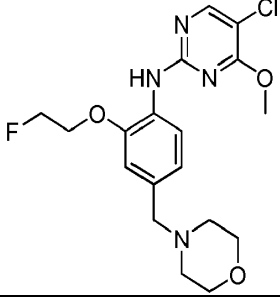
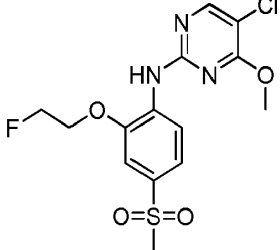
	Nombre	Estructura	Ki μ M
1	(4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona		0,0006
2	(5-(fluorometoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona		0,0010
3	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxifenil)metanona		0,0010
4	(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona		0,0015

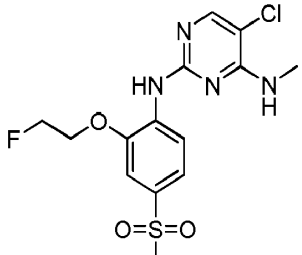
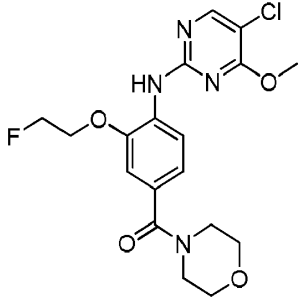
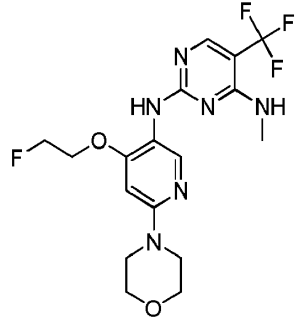
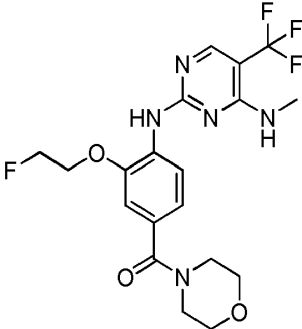
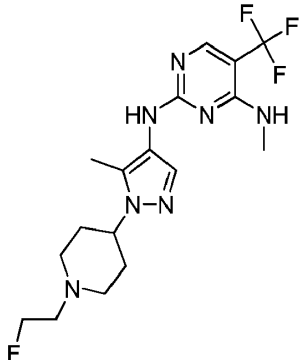
	Nombre	Estructura	Ki μ M
5	(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(fluorometoxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		0,0015
6	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(fluorometoxi)-2-metoxifenil)metanona		0,0004
7	(5-(fluorometoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		0,0007
8	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxifenil)metanona		0,0011

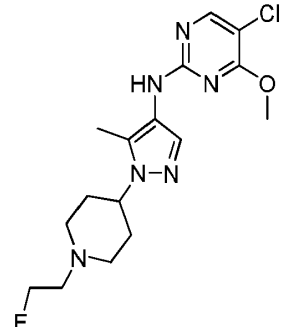
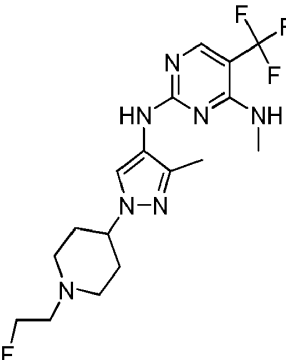
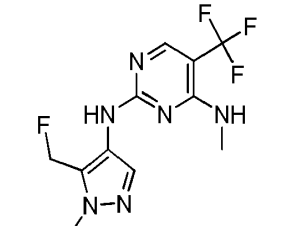
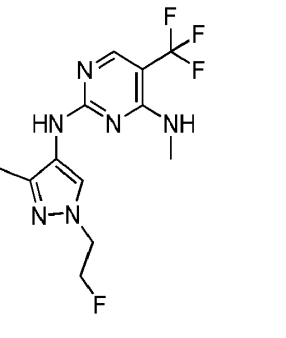
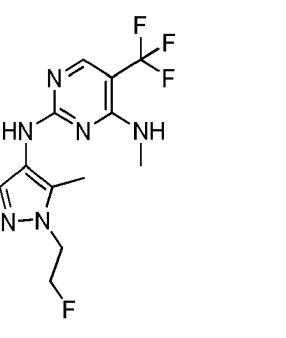
	Nombre	Estructura	Ki μ M
9	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanona		0,0015
10	N4-etil-N2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,0015
11	(5-(fluorometoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona		0,0016
12	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona		0,0020

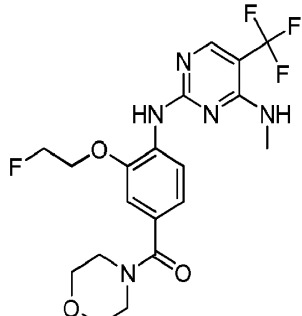
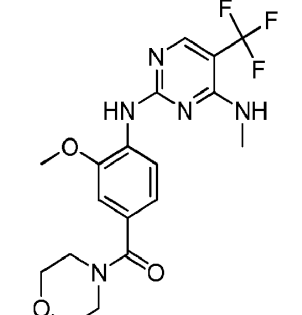
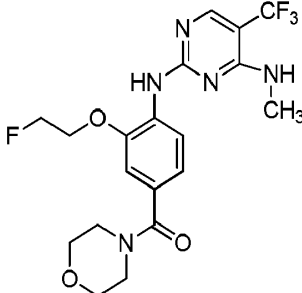
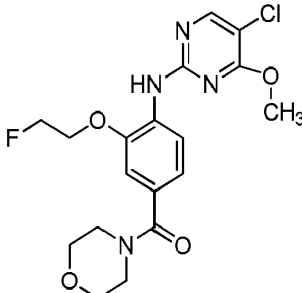
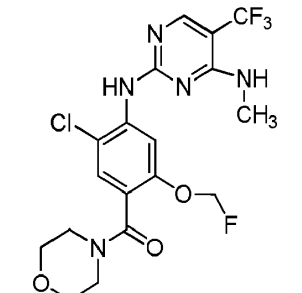
	Nombre	Estructura	Ki μ M
13	(5-(2-fluoroetoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona		0,0023
14	(5-(fluorometoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		0,0032
15	N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonyl)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,0033
16	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(fluorometoxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		0,0034

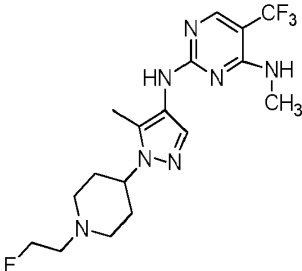
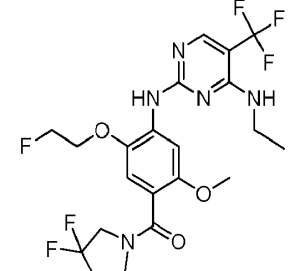
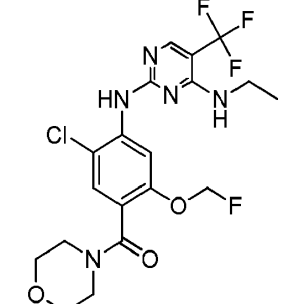
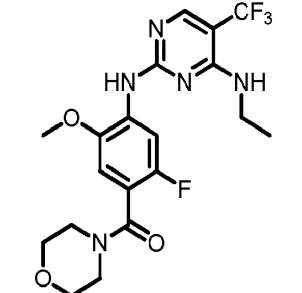
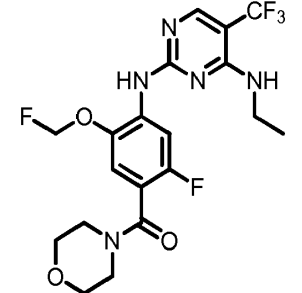
	Nombre	Estructura	Ki μ M
17	(2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona		0,0035
18	N2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,0037
19	5-(fluorometoxi)-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzamida		0,004
20	(5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		0,0047
21	N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,0066

	Nombre	Estructura	Ki μ M
22	(2-fluoro-5-(fluorometoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		0,0065
23	5-cloro-N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina		0,0089
24	(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-(fluorometoxi)-2-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona		0,011
25	5-cloro-N-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-4-metoxipirimidin-2-amina		0,012
26	5-cloro-N-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonyl)fenil)-4-metoxipirimidin-2-amina		0,012

	Nombre	Estructura	Ki μ M
27	5-cloro-N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonil)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina		0,012
28	(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona		0,015
29	N2-(4-(2-fluoroetoxi)-6-morfolinopiridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,021
30	(3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona		0,0023
31	N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,0042

	Nombre	Estructura	Ki μ M
32	5-cloro-N-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina		0,021
33	N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,025
34	N2-(5-(fluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,024
35	N2-(1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,0011
36	N2-(1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,0018

	Nombre	Estructura	Ki μ M
37	(3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona		
38	(3-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona		0,0027
39	(3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona		
40	(4-((5-cloro-4-metoxipirimidin-2-il)amino)-3-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona		0,014
41	(5-cloro-2-(fluorometoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona		

	Nombre	Estructura	Ki μ M
42	N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		
43	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-((4-etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxifenil)metanona		0,047
44	(5-cloro-4-((4-etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-(fluorometoxi)fenil(morfolino)metanona		0,084
45	4-((4(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil(morfolino)metanona		
46	4-((4(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(fluorometoxi)fenil(morfolino)metanona		

	Nombre	Estructura	Ki μ M
47	(2-fluoro-5-metoxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona		
48	N2-(1-(2-fluoro-1,1,2,2-tetradeutero-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina		0,002
49	(4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona		

Administración y composiciones

5 La invención incluye composiciones que comprenden al menos un compuesto del ligando PET de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

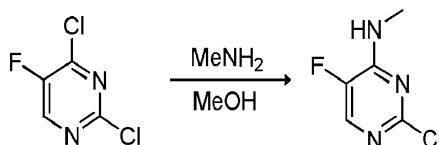
10 En general, los compuestos del ligando PET pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que cumplen utilidades similares. Los intervalos adecuados de dosificación son normalmente 1-500 mg al día, por ejemplo 1-100 mg al día, y mucho más preferiblemente 1-30 mg al día, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración, la indicación hacia la cual está dirigida la administración, y las preferencias y experiencia del facultativo médico

15 implicado. Un experto en la materia de imágenes PET será capaz, sin experimentación excesiva y dependiendo del conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, de averiguar una cantidad eficaz de los compuestos del ligando PET de la invención. Los compuestos del ligando PET de la invención pueden administrarse como formulaciones incluyendo aquellas adecuadas para administración oral o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. Los compuestos del ligando PET de la invención pueden administrarse junto con uno o más adyuvantes, vehículos o diluyentes convencionales. Formulaciones que contienen aproximadamente uno (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por comprimido, son por consiguiente formas monodosis representativas adecuadas.

25

Ejemplos

Preparación 1: 2-cloro-5-fluoro-N-metilpirimidin-4-amina



5

En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se le 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 (exotermia leve) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante ~30 minutos. Una comprobación por TLC (1:1 de EtOAc:heptano) y LCMS mostró la reacción completa. La reacción se concentró para dar 9,77 g de material en bruto que se purificó sobre una columna de sílice que transcurría a un gradiente de MeOH del 1 % al 10 % en DCM durante 35 minutos para dar 6,77 g de 2-cloro-5-fluoro-N-metilpirimidin-4-amina pura.

10

Se usó el mismo procedimiento para preparar los compuestos mostrados en la Tabla 1 que se muestra a continuación, usando las 2,4-dicloro-pirimidinas y aminas sustituidas disponibles en el mercado apropiadas.

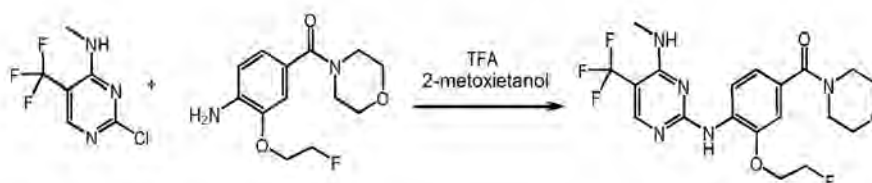
15

Tabla 2

1	2-cloro-5-cloro-N-metilpirimidin-4-amina	
2	2-cloro-5-bromo-N-metilpirimidin-4-amina	
3	2-cloro-5-trifluorometil-N-metilpirimidin-4-amina	
4	2-cloro-N-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina	

Ejemplo 1 (3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona

20



25

Una mezcla de 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (0,10 g, 0,47 mmol), (4-amino-3-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona (0,13 g, 0,47 mmol), ácido trifluoroacético (0,07 ml, 0,9 mmol) en 2-metoxietanol (2,5 ml) se agitó a 95 °C durante 6 horas. La reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (61 mg, 29 %).

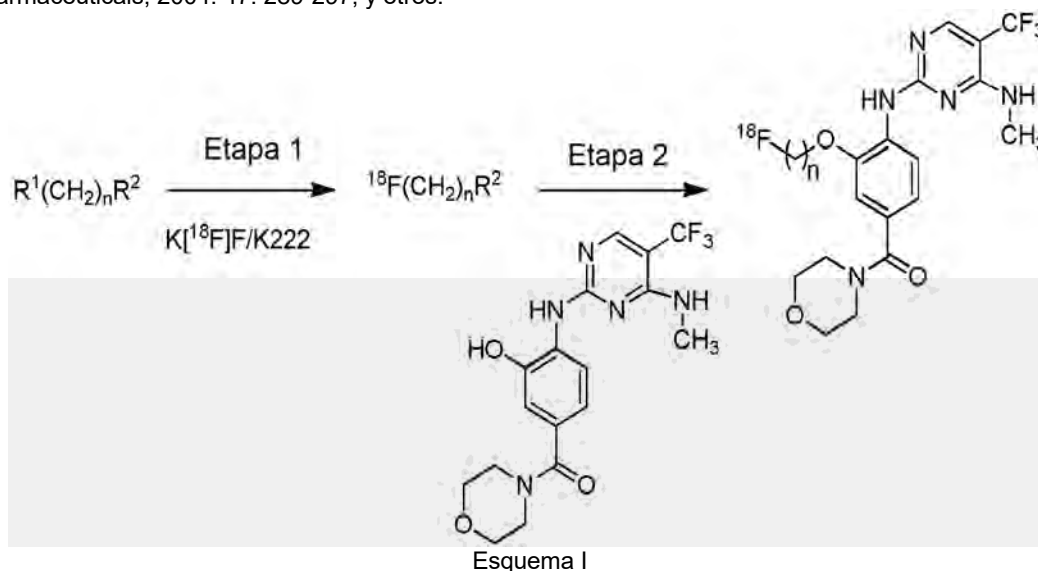
De forma análoga, se prepararon:

[3-Metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona; ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,31 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, 9H), 2,92 (d, 3H); y

[4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-hidroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona; ^1H RMN (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).

Ejemplo 2: Radiomarcado

El radiomarcado del ligando LRRK2 consistió en dos etapas como se indica a continuación (Esquema 1): Etapa 1. Se incorporó ^{18}F fluoruro a ^{18}F -alquil-R2 por sustitución nucleófila usando R1-alquil-R2 como material de partida (R1,2 = p-toluenosulfonilo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, haluro; alquil=metilo, etilo, propilo. Etapa 2. El precursor fenol se alquila con ^{18}F -alquil-R2 (por ejemplo, ^{18}F -alquiltosilato tal como tosionato de ^{18}F -etilo, tosionato de ^{18}F -metilo) para proporcionar el producto deseado. El producto en bruto se purifica por HPLC y se formula para inyección. La preparación de dichos agentes de ^{18}F -alquilación se conoce bien y se describe por Muschio y col., J. Labeled Compound and Radiopharmaceuticals, 2005: 48: 735-747; Lu y col., J. Labeled Compound and Radiopharmaceuticals, 2004: 47: 289-297; y otros.



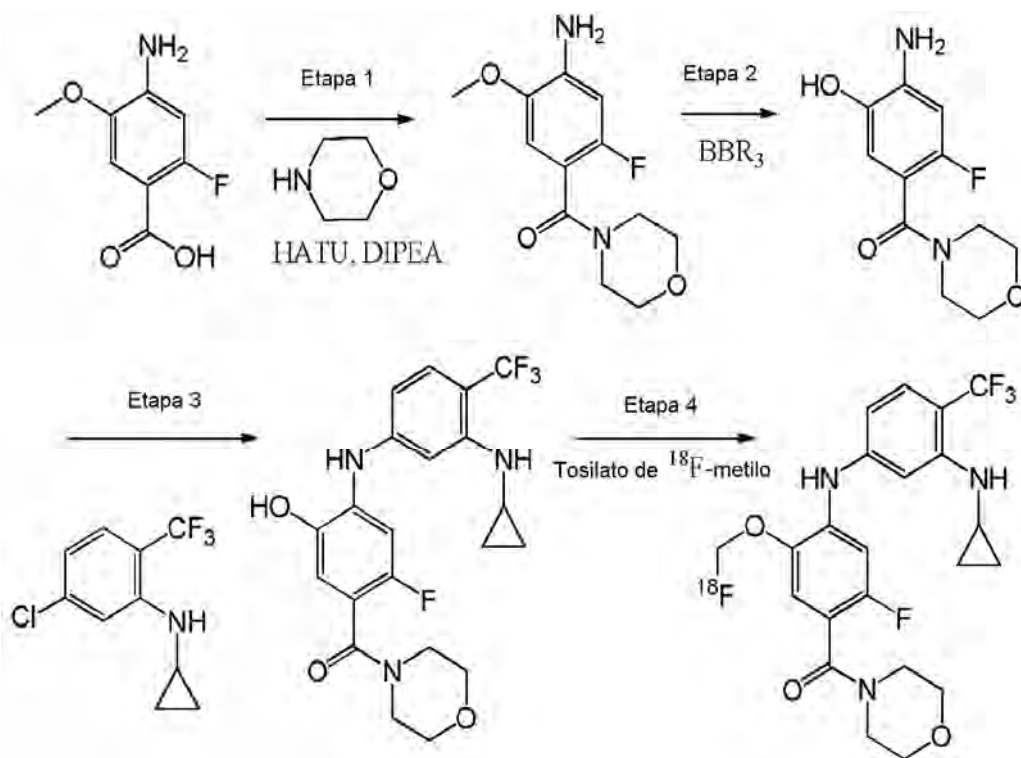
Preparación de ^{18}F fluoroetil-G1023 ((3-(2- ^{18}F fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona

Etapa 1: 2- ^{18}F -Etilenglicol

Se cargó ^{18}F -fluoruro sobre un cartucho de QMA y se eluyó con 1 ml de solución que contenía K222 ("Kryptofix 222" 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano, 5 mg) y K_2CO_3 (0,5 mg) en 1:1 de agua/ACN. El cartucho se lavó con ACN (1 ml) y el complejo de $\text{K}^{18}\text{F}/\text{K222}$ se eluyó usando ACN (4 x 0,5 ml). Se añadió ditosilato de etilenglicol (1,5 mg) en 0,3 ml de ACN y la mezcla se calentó a 110-120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió por debajo de 60 °C antes de abrir el recipiente. El ACN se evaporó en MeCN a ~100 μl usando calentamiento por microondas para dar tosionato de ^{18}F -etileno (MO: 20 W, 60 °C, 300 ccm). Se añadió el precursor para G1023 ((3-hidroxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona, 2 mg) en 300 μl de que contenía 10 mg de K_2CO_3 y la mezcla de reacción se calentó usando un calentador de microondas MO: 40 W, 100 °C, 400-600 s. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (2 ml) y se administró a un bucle HPLC. Las fracciones recogidas que contenían el producto se diluyeron con H_2O (10 ml), se cargaron en un cartucho HLB plus, se aclararon con H_2O (6 ml), se eluyeron con EtOH (3 ml), y se evaporaron a casi sequedad usando un calentador por microondas (MO: 40 W, 90 °C, 800 ccm). El producto se disolvió a una concentración de 50 mCi/ml con 10 mg/ml de ácido genticónico, pH 5,5 y las fórmulas para inyección con PEG-400 al 50 %, H_2O al 50 %.

Ejemplo 3: Preparación de (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2- ^{18}F -metoxi)fenil)(morfolino)metanona

El procedimiento del Ejemplo 3 se muestra en el Esquema II.



Esquema II

Etapa 1: (4-Amino-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona

5 Una mezcla de ácido 4-amino-2-fluoro-5-metoxibenzoico (600 mg, 3,24 mmol), morfolina (564 mg, 6,48 mmol), HATU hexafluorofosfato de ((O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, 1,85 g, 4,86 mmol), DIPEA (diisopropil etilamina, 836 mg, 6,48 mmol), y CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (560 mg, 68 %).

10

Etapa 2: (4-Amino-2-fluoro-5-hidroxifenil)(morfolino)metanona

15 Una mezcla de (4-amino-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona (260 mg, 1,02 mmol), BBr₃ (1,28 g, 5,10 mmol) y CH₂Cl₂ (15 ml) se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió por agua a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (200 mg, 81 %).

20

Etapa 3: (4-(4-(Ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-hidroxifenil)(morfolino)metanona

25 Una mezcla de (4-amino-2-fluoro-5-hidroxifenil)(morfolino)metanona (200 mg, 0,83 mmol), 2-cloro-N-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (198 mg, 0,83 mmol), HCl concentrado (0,1 ml) y *n*-BuOH (10 ml) se agitó a 100 °C durante 10 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC RP para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (125 mg, 34 %); ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,55 - 8,49 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 - 8,08 (m, 1H), 7,45 (s a, 1H), 6,77 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 4H), 3,48 - 3,46 (m, 2H), 3,30 - 3,11 (m, 2H), 2,84 - 2,82 (m, 1H), 0,84 - 0,78 (m, 2H), 0,75 - 0,68 (m, 2H); LCMS: *m/z* = 442,3 [M+H]⁺.

Etapa 4: (4-(4-(Ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-¹⁸F-metoxi)fenil)(morfolino)metanona

30 Se disolvió tosilato de ¹⁸F-metilo en 0,4 ml de DMF y se añadió en un vial de reacción que contenía (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-hidroxifenil)(morfolino)metanona (1 mg) y K₂CO₃ (30 mg). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 10 min usando un calentador por microondas ajustado a 40 W. La mezcla de reacción se diluyó con 2,0 ml de ácido acético al 1 % y se suministró a un sistema HPLC semi-preparativa (columna Luna 5 μ C18 100 A, 250 mm x 10 mm, caudal 3 ml/min) y se eluyó con el siguiente acetonitrilo

35

(ACN)/ácido fórmico. Las fracciones recogidas se diluyeron 10 veces con agua y se pasaron a través de Strata-X (60 mg) SPE que después se aclaró con 8 ml más de agua y se secó pasando 1000 ccm de nitrógeno a través del SPE durante 3 minutos. El producto se eluyó del SPE usando etanol (3 ml) que posteriormente se evaporó. El producto se formuló en 1:1 de PEG400/agua estéril para inyección, para inyección iv.

5

Ejemplo 3: Imágenes microPET

Se anestesiaron ratones con aproximadamente un 3 % de sevoflurano para lograrlo, y se les inyectaron i.v., mediante la vena de la cola, 0,2-0,3 mCi de trazador radiomarcado con ^{18}F en solución isotónica. Las imágenes PET se realizaron en un escáner Inveon PET/CT. Los animales se colocaron en decúbito prono, con la cabeza por delante en la camilla del escáner y se obtuvieron escáneres estáticos y dinámicos. Se obtuvieron datos dinámicos durante 0-120 minutos tras la inyección del trazador. Se midió la temperatura corporal mediante una sonda rectal y se mantuvo con aire caliente. Se obtuvieron reconstrucciones de imágenes iterativas del cuerpo completo usando el algoritmo máximo a posteriori (MAP, hiperparámetro beta = 0,05) y se corrigieron para atenuación de la señal usando la densidad tisular obtenida de CT. Se crearon proyecciones con el software IRW software (Siemens Preclinical Solutions) y se usaron para obtener niveles de actividad cuantitativa en cada órgano de interés usando análisis de región de interés.

15

Captación de compuestos radiomarcado y resultados de imágenes

20

Las imágenes obtenidas con [^{18}F]fluoroetil-G1023 ((3-hidroxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona usando escáner dinámico de 30 min y análisis cinético, así como la captación cerebral (% de dosis inyectada por gramo de tejido frente al tiempo) para varias dosificaciones, y el diagrama paramétrico con Vt (Logan) 0-3 ml/g, se muestran en la FIG. 1

25

La FIG. 2A ilustra la captación (% de dosis inyectada por gramo de tejido frente al tiempo) en ratones para los compuestos radiomarcados ((3- ^{11}C metoxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona), (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(2- ^{18}F -etoxi)fenil)(morfolino)metanona y (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(^{18}F -metoxi)fenil)(morfolino)metanona.

30

La FIG. 2B ilustra la captación (% de dosis inyectada por gramo de tejido frente al tiempo) en ratones para los compuestos radiomarcados (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5- ^{11}C metoxifenil)(morfolino)metanona, (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(2- ^{18}F -etoxi)fenil)(morfolino)metanona y (4-((4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(2- ^{18}F -metoxi)fenil)(morfolino)metanona.

35

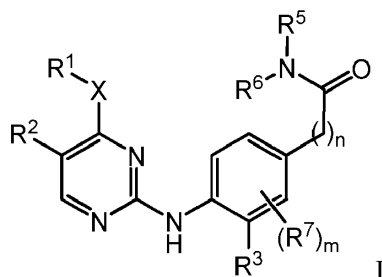
La FIG. 2C ilustra la captación (% de dosis inyectada por gramo de tejido frente al tiempo) en ratones para los compuestos radiomarcados (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2- ^{18}F -etoxi)fenil)(morfolino)metanona y (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2- ^{18}F -metoxi)fenil)(morfolino)metanona.

40

REIVINDICACIONES

1. Un método para la formación de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) de LRRK2 en tejido de un sujeto, comprendiendo el método:

administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto, en el que el compuesto incluye al menos un marcador C^{11} o F^{18} en el mismo; permitir que el compuesto penetre en el tejido del sujeto; y obtener una imagen PET del tejido del SNC o cerebral del sujeto,



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

m es de 0 a 3;

X es: $-NR^a$; $-O$; o $-S(O)_r$, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonil 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetano; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

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

R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquino C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; acetilo; oxetano; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

R^3 es: $-OR^4$; halo; ciano; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetano; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

R^4 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} o halo; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetano; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

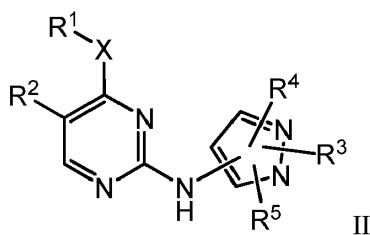
R^5 es: hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;

n es 0 o 1;

R^6 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; heterocicilo; o heterocicil-alquilo C_{1-6} ; en la que el cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , heterocicilo y heterocicil-alquilo C_{1-6} pueden estar opcionalmente sustituidos cada uno con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; halo; nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonilo; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; amino; o heterocicilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar 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, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; halo; nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonilo; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -carbonilo; amino; o heterocicilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros; y

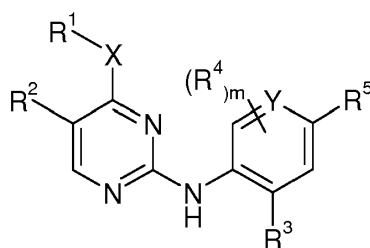
R^7 es: halo; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; o halo-alcoxi C_{1-6} ;



II

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que:

- 5 X es: $-NR^a$; o $-O-$, en la que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^1 es: alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-
 alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C_{1-6} ;
 10 cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con
 alquilo C_{1-6} ; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 ; o heterocicliil-alquilo C_{1-6} opcionalmente
 sustituido una o más veces con R^7 ;
 o X y R^1 juntos forman alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido una o más veces
 con R^6 ; o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más
 15 veces con R^6 ;
 o R^1 y R^a , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros
 opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 ;
 R^2 es: alquilo C_{1-6} ; halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquino C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo
 C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo
 C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; $-OR^b$, en la que R^b es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6}
 20 opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 , o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6}
 está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; o $-C(O)-R^c$, en la que R^c es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, o
 heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 ;
 R^3 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;
 25 ciano-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6}
 opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6}
 está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; cicloalquil C_{3-6} -sulfonilo, en la que la porción cicloalquilo C_{3-6}
 está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con
 R^7 ; heterocicliil-alquilo C_{1-6} , en la que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R^7 ;
 arilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ; aril-alquilo C_{1-6} , en la que la porción arilo está opcionalmente
 30 sustituida una o más veces con R^8 ; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ; heteroaril-alquilo
 C_{1-6} , en la que la porción heteroarilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R^8 ; o $-Y-C(O)-R^d$;
 Y es alqueno C_{2-6} o un enlace;
 R^d es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, di-alquil C_{1-6} -amino, halo-alquil C_{1-6} -amino, di-halo-alquil C_{1-6} -
 amino, halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -
 35 alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 , cicloalquil C_{3-6} -
 alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 , heterociclilo
 opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 , o heterocicliil-alquilo C_{1-6} , en la que la porción heterociclilo está
 opcionalmente sustituida una o más veces con R^7 ;
 R^4 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo; ciano; halo-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo
 C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ;
 40 en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; o $-Y-C(O)-R^d$;
 R^5 es: hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;
 cada R^6 es independientemente: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; oxo; ciano; halo; o $Y-C(O)-R^d$;
 cada R^7 es independientemente: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo; oxo; alcoxi C_{1-6} ; alquilsulfonilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -
 45 alquilo C_{1-6} ; ciano; $-Y-C(O)-R^d$; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; o
 cicloalquilsulfonilo C_{3-6} ; y
 cada R^8 es independientemente: oxo; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -
 alquilo C_{1-6} ; ciano; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C_{1-6} ; $-Y-C(O)-R^d$; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , o
 cicloalquil C_{3-6} -sulfonilo;



III

50

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que:

m es de 0 a 3;

5 X es: $-NR^a$ -, $-O$ -; o $-S(O)_r$ -, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

Y es: C, CH o N,

10 R^1 es: alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranoílo; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

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

15 R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquino C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranoílo; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

cada uno de R^3 y R^4 es independientemente: halo; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; o halo-alcoxi C_{1-6} ; y

20 R^5 es: alquil C_{1-6} -sulfonyl; ciano; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C_{1-6} ; y carboxi.

2. Un método para la formación de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET) de LRRK2 en tejido del sistema nervioso central (SNC) o cerebral de un sujeto, comprendiendo el método:

25 administrar un compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto, en el que el compuesto incluye al menos un marcador C^{11} o F^{18} en el mismo;

permitir que el compuesto penetre en el tejido del SNC o cerebral del sujeto; y
obtener una imagen PET del tejido del SNC o cerebral del sujeto.

3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende adicionalmente introducir al menos un marcador C^{11} o F^{18} en el compuesto de fórmula I, fórmula II o fórmula III.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que compuesto está marcado con F^{18} .

35 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que compuesto está marcado con C^{11} .

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que compuesto está marcado con F^{18} en un resto alcoxi C_{1-6} .

40 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que compuesto está marcado con C^{11} en un resto alcoxi C_{1-6} .

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto es de fórmula I y en la que:

m es de 0 a 3;

45 X es: $-NR^a$ -, $-O$ -; o $-S(O)_r$ -, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonyl 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidropiranoílo; tetrahidrofuranoílo; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

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

R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquino C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranoílo; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

55 R^3 es: halo; ciano; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofuranoílo; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

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

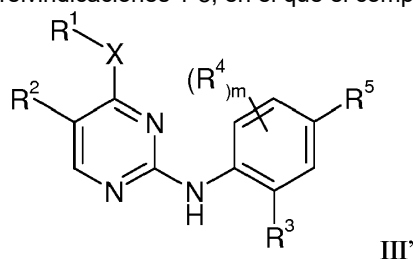
n es 0 o 1;

R^6 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; heterociclilo; o heterocicliil-alquilo C_{1-6} ; en la que el cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicliil-alquilo C_{1-6} pueden estar opcionalmente sustituidos cada uno con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxi; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; halo; nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonyl; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -

alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar 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; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halo, nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros; y R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el compuesto de fórmula III es de fórmula III':



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

m es de 0 a 3;

X es: -NR^a-; -O-; o -S(O)_r-, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahydrofuranoilo; tetrahydrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado 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; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahydrofuranoilo; tetrahydrofuranoil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

cada uno de R³ y R⁴ es independientemente: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆; y R⁵ es: alquil C₁₋₆-sulfonilo; ciano; heterociclilo; heterociclil-alquilo C₁₋₆; y carboxi.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el compuesto se selecciona entre:

(4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
(5-(fluorometoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxifenil)metanona;

(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona;
(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(fluorometoxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(fluorometoxi)-2-metoxifenil)metanona;

(5-(fluorometoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxifenil)metanona;
(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)metanona;

N4-etil-N2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
(5-(fluorometoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona;
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;

(5-(2-fluoroetoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
(5-(fluorometoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;

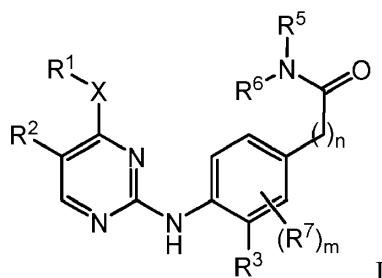
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(fluorometoxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
(2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
N2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
5-(fluorometoxi)-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

(5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;

(2-fluoro-5-(fluorometoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
5-cloro-N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina;
(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-(fluorometoxi)-2-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
5-cloro-N-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-4-metoxipirimidin-2-amina;
5 5-cloro-N-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonil)fenil)-4-metoxipirimidin-2-amina;
5-cloro-N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonil)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina;
(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
N2-(4-(2-fluoroetoxi)-6-morfolinopiridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
(3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
10 N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
5-cloro-N-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina;
N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
N2-(5-(fluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
N2-(1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
15 N2-(1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
(3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona
(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-il)amino)-3-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
(5-cloro-2-(fluorometoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona;
N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
20 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-5-(2-fluoroetoxi)-2-
metoxifenil)metanona;
(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-(fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona;
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona;
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-2-fluoro-5-(fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona;
25 (2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona;
N2-(1-(2-fluoro-1,1,2,2-tetradeutero-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina; y
(4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona,
(4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
(5-(fluorometoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
30 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(2-fluoroetoxi)-2-
metoxifenil)metanona;
(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(fluorometoxi)fenil)(morfolino)metanona;
(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(fluorometoxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-(fluorometoxi)-2-
35 metoxifenil)metanona;
(5-(fluorometoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxifenil)metanona;
N4-etil-N2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
(5-(fluorometoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(piperidin-1-il)metanona;
40 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
(5-(2-fluoroetoxi)-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
(5-(fluorometoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-(fluorometoxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
45 (2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
N2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
5-(fluorometoxi)-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
(5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
50 (2-fluoro-5-(fluorometoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
5-cloro-N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina;
(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-5-(fluorometoxi)-2-metilfenil)(pirrolidin-1-il)metanona;
5-cloro-N-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(morfolinometil)fenil)-4-metoxipirimidin-2-amina;
5-cloro-N-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonil)fenil)-4-metoxipirimidin-2-amina;
55 5-cloro-N2-(2-(2-fluoroetoxi)-4-(metilsulfonil)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina;
(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-(2-fluoroetoxi)fenil)(morfolino)metanona;
N2-(4-(2-fluoroetoxi)-6-morfolinopiridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
(3-(2-fluoroetoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
60 5-cloro-N-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-4-metoxipirimidin-2-amina;
N2-(1-(1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
N2-(5-(fluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina;
N2-(1-(2-fluoroetil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina; y
N2-(1-(2-fluoroetil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina.

65

11. El compuesto de fórmula I:



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

m es de 0 a 3;

X es: $-NR^a$ -, $-O$ -; o $-S(O)_r$ -, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

10 R^1 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-6} ; alquino C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonyl 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

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

R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquino C_{2-6} ; alqueno C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

20 R^3 es: $-OR^4$; halo; ciano; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

25 R^4 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo 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 la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6} o halo; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetan-alquilo C_{1-6} ;

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

n es 0 o 1;

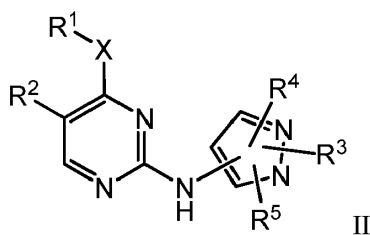
30 R^6 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; heterociclilo; o heterocicilil-alquilo C_{1-6} ; en la que el cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterocicilil-alquilo C_{1-6} pueden estar opcionalmente sustituidos cada uno con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxi; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; halo; nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonyl; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

35 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} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxi; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; halo, nitrilo; alquil C_{1-6} -carbonilo; alquil C_{1-6} -sulfonyl; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros; y

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

en el que compuesto está marcado con F^{18} .

45 12. El compuesto de fórmula II:

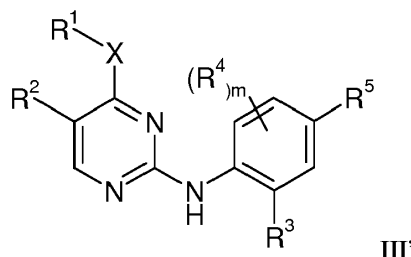


o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que:

- 5 X es: $-NR^a$; o $-O-$, en la que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 R^1 es: alquilo C_{1-6} ; alquenoilo C_{2-6} ; alquinoilo C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-
 alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonyl C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C_{1-6} ;
 cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con
 alquilo C_{1-6} ; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 ; o heterocicliil-alquilo C_{1-6} opcionalmente
 10 sustituido una o más veces con R^7 ;
 o X y R^1 juntos forman alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces
 con R^6 ; o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más
 veces con R^6 ;
 o R^1 y R^a , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros
 opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 ;
 15 R^2 es: alquilo C_{1-6} ; halo; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquinoilo C_{2-6} ; alquenoilo C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo
 C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 ; C_{3-6} cicloalquil-alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo
 C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; $-OR^b$, en la que R^b es alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6}
 opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 , o cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6}
 está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; o $-C(O)-R^c$, en la que R^c es alquilo C_{1-6} , C_{1-6} alcoxi, amino, o
 20 heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 ;
 R^3 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alquenoilo C_{2-6} ; alquinoilo C_{2-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;
 ciano-alquilo C_{1-6} ; alquilsulfonyl C_{1-6} ; alquilsulfonyl C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6}
 opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 ; C_{3-6} cicloalquil-alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6}
 está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; cicloalquil C_{3-6} -sulfonyl, en la que la porción cicloalquilo C_{3-6}
 25 está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; heterociclilo opcionalmente sustituido una o más veces con
 R^7 ; heterocicliil-alquilo C_{1-6} , en la que la porción heterociclilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R^7 ;
 arilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ; aril-alquilo C_{1-6} , en la que la porción arilo está opcionalmente
 sustituida una o más veces con R^8 ; heteroarilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^8 ; heteroaril-alquilo
 C_{1-6} , en la que la porción heteroarilo está opcionalmente sustituida una o más veces con R^8 ; o $-Y-C(O)-R^d$;
 30 Y es alquenoilo C_{2-6} o un enlace;
 R^d es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, alquil C_{1-6} -amino, di-alquil C_{1-6} -amino, halo-alquil C_{1-6} -amino, di-halo-alquil C_{1-6} -
 amino, halo-alquilo C_{1-6} , hidroxi-alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , ciano-alquilo C_{1-6} , alquilsulfonyl C_{1-6} -
 alquilo C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 , cicloalquil C_{3-6} -
 alquilo C_{1-6} , en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; heterociclilo
 35 opcionalmente sustituido una o más veces con R^7 , o heterocicliil-alquilo C_{1-6} , en la que la porción heterociclilo está
 opcionalmente sustituida una o más veces con R^7 ;
 R^4 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; halo; ciano; halo-alquilo C_{1-6} ; alquenoilo C_{2-6} ; C_{2-6} alquinoilo; alcoxi C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -alquilo
 C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido una o más veces con R^6 ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ;
 40 en la que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida una o más veces con R^6 ; o $-Y-C(O)-R^d$;
 R^5 es: hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;
 cada R^6 es independientemente: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; oxo; ciano; halo; o $Y-C(O)-R^d$;
 cada R^7 es independientemente: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo; oxo; alcoxi C_{1-6} ; C_{1-6} alquilsulfonyl; alcoxi C_{1-6} -
 alquilo C_{1-6} ; ciano; $-Y-C(O)-R^d$; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; o
 cicloalquilsulfonyl C_{3-6} ; y
 45 cada R^8 es independientemente: oxo; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo; alquilsulfonyl C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} -
 alquilo C_{1-6} ; ciano; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C_{1-6} ; $-Y-C(O)-R^d$; cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , o
 cicloalquil C_{3-6} -sulfonyl.

en el que compuesto está marcado con F^{18} .

13. El compuesto de fórmula III':



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
en la que:

m es de 0 a 3;

X es: $-NR^a$; $-O-$; o $-S(O)_r$, en la que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueniilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

5 o R¹ y R^a, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C₁₋₆;

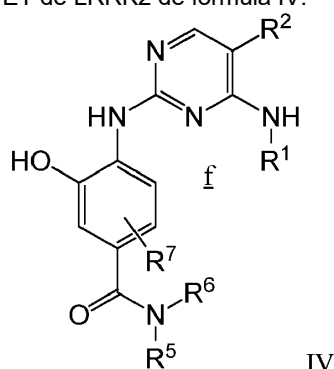
10 R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquinilo C₂₋₆; alqueniilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

cada uno de R³ y R⁴ es independientemente: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆; y

R⁵ es: alquil C₁₋₆-sulfonilo; ciano; heterociclilo; heterocicliil-alquilo C₁₋₆; y carboxi.

15 en el que compuesto está marcado con F¹⁸.

14. Compuestos precursores del ligando PET de LRRK2 de fórmula IV:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alqueniilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidropirranilo; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

25 R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquinilo C₂₋₆; alqueniilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

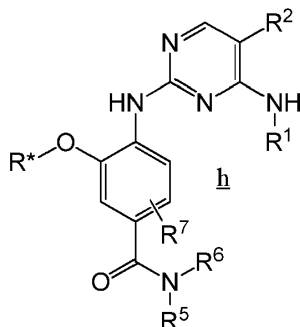
30 R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

R⁶ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterocicliil-alquilo C₁₋₆; en la que el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterocicliil-alquilo C₁₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos cada uno con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxi; hidroxi-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

35 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; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxi; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; halo, nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros; y

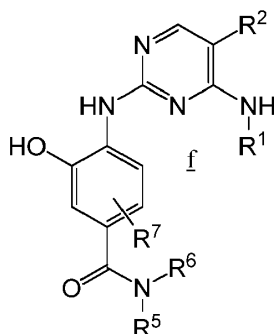
45 R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆.

15. Un método para preparar un ligando PET de LRRK2 de fórmula h:



5 comprendiendo el método:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula f



10 con un agente de alquilación radiomarcado g
R*-L

para proporcionar el compuesto aminopirimidina radiomarcado de fórmula h:

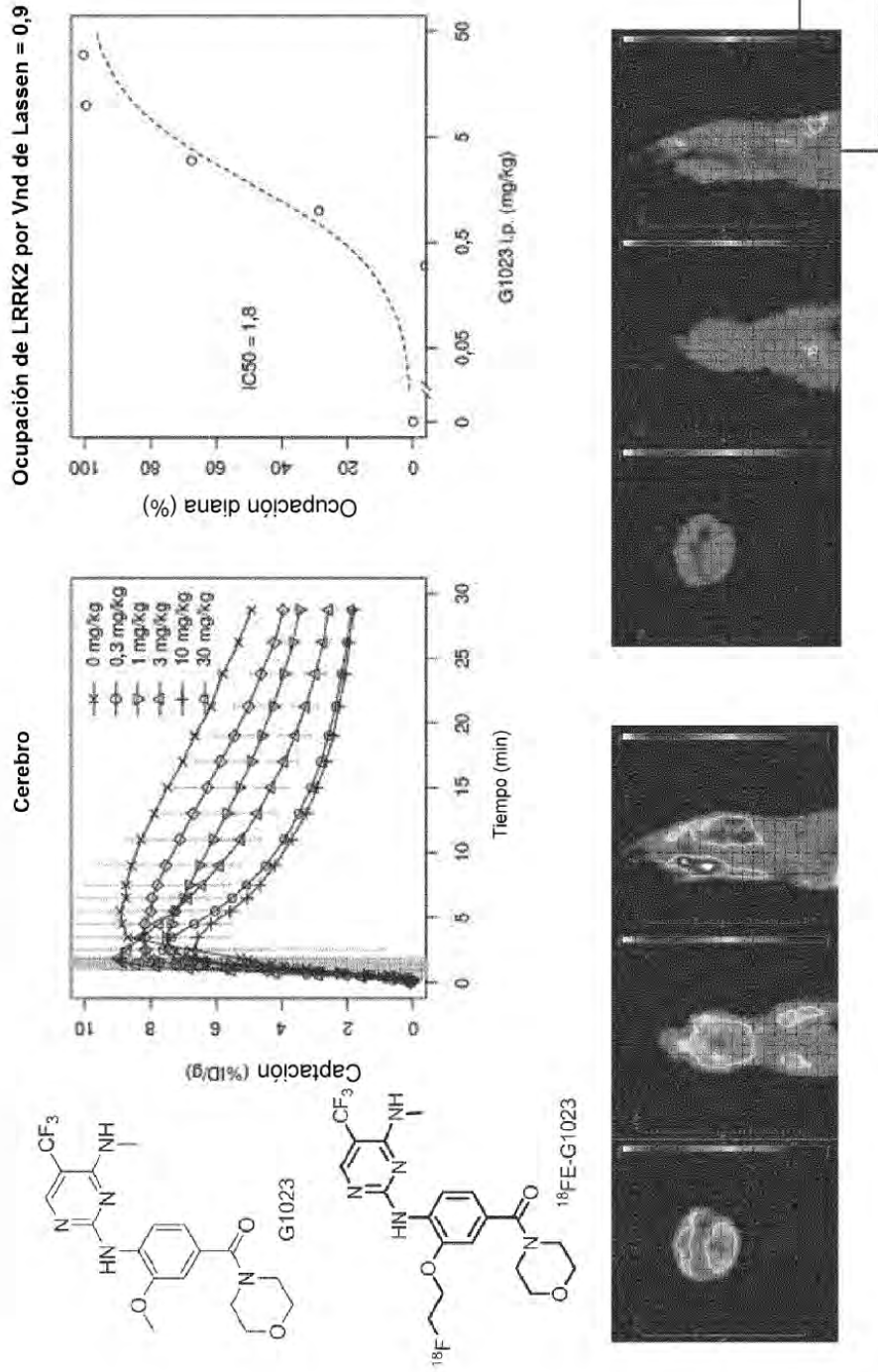
en la que:

- 15 R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidropirano; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;
- 20 R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en la que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofurano; tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;
- 25 R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;
- 30 R⁶ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterociclil-alquilo C₁₋₆; en la que el cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos cada uno con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxialquilo; hidroxialquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;
- 35 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; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxialquilo; alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil C₁₋₆-sulfonilo; 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, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;
- 40 R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆;
- R* es alquilo C₁₋₆ con un átomo de F¹⁸ o ¹¹C en el mismo; y
- L es un grupo saliente.

16. El uso de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 11-15 para imágenes de diagnóstico de LRRK2 en el tejido de un sujeto.

FIG. 1 Imágenes PET en SNC-POC en ratones Pgp/bcrp KO

- Dosis creciente de G1023 (ip) administrada 30 min antes de las imágenes provocó bloqueo de la captación dependiente de la dosis del trazador de imágenes ^{18}F -G1023 en el cerebro.
- La dosis derivada de la imagen para acoplamiento diana al 50 % es 1,8 mg/kg en ratones Pgp/bcrp KO.



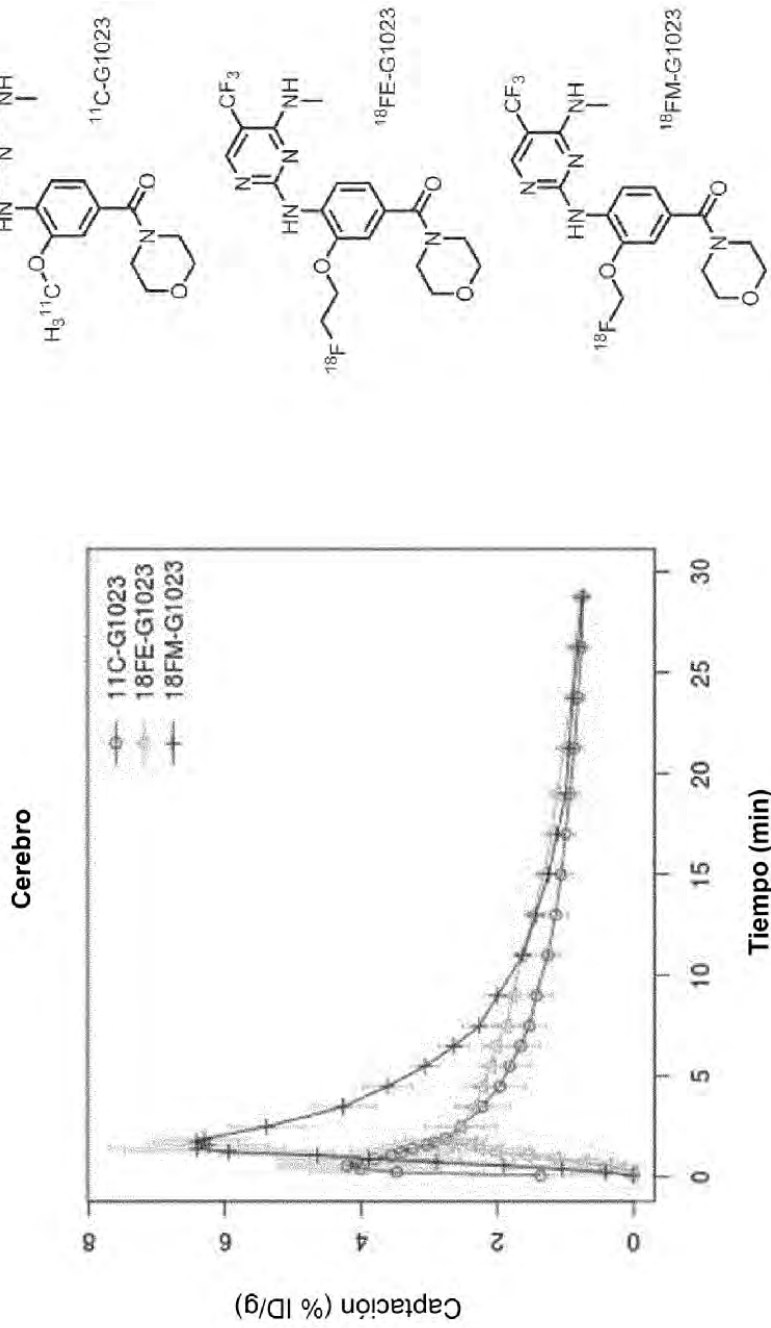


FIG. 2A Captación en el SNC en ratones de análogos ^{11}C -metoxi, ^{18}F -etoxi y ^{18}F -metoxi de G1023



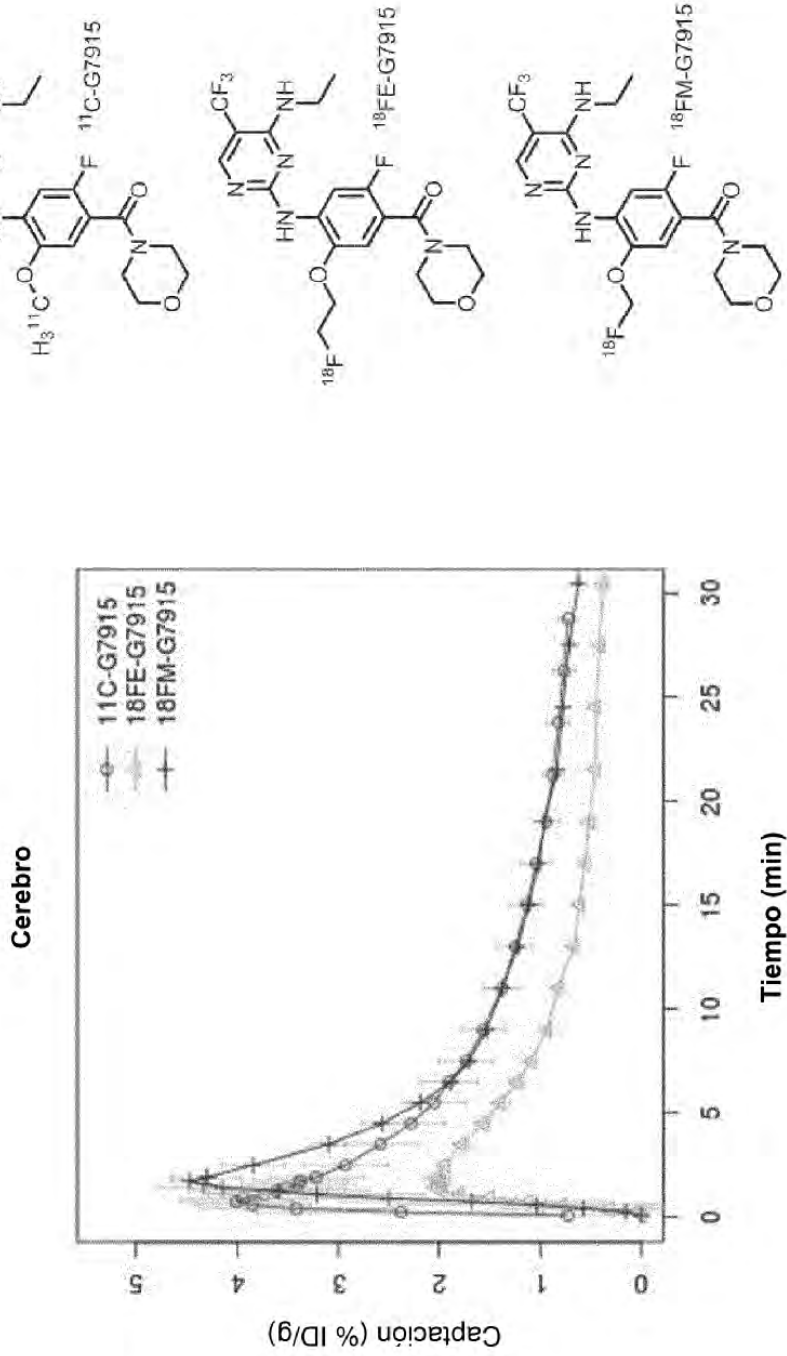


FIG. 2B Captación en el SNC en ratones de análogos ¹¹C-metoxi, ¹⁸F-etoxi y ¹⁸F-metoxi de G7915



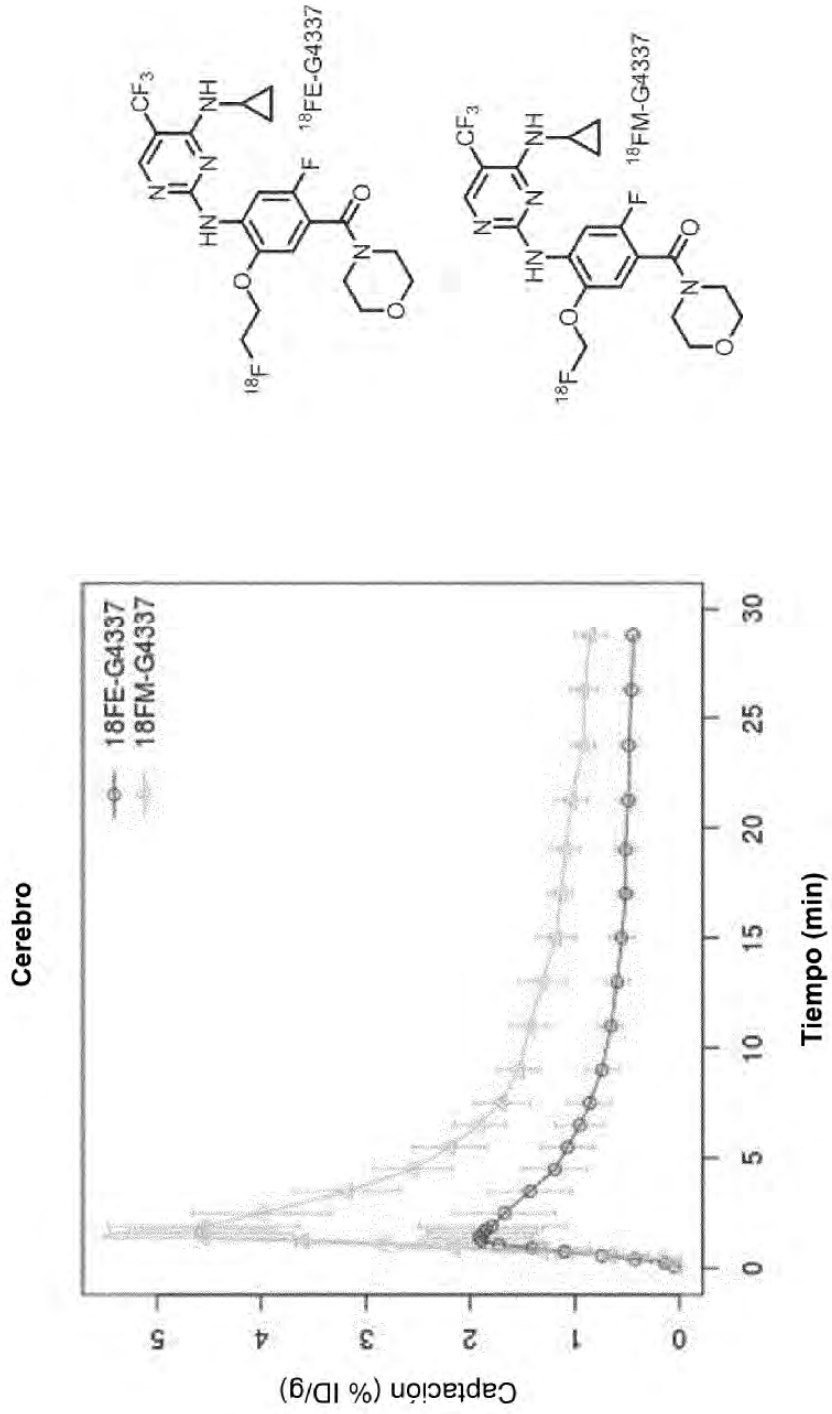


FIG. 2C Captación en el SNC en ratones de análogos ¹⁸F-etoxi y ¹⁸F-metoxi de G4337

