

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 802**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2012 PCT/EP2012/073768**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13079495**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2012 E 12794308 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2785711**

54 Título: **Derivados de 2-(fenil o pirid-3-il)aminopirimidina como moduladores de la quinasa LRRK2 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

29.11.2011 US 201161564755 P

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

01.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BAKER-GLENN, CHARLES;
CHAMBERS, MARK;
CHAN, BRYAN K.;
ESTRADA, ANTHONY y
SWEENEY, ZACHARY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 592 802 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-(fenil o pirid-3-il)aminopirimidina como moduladores de la quinasa LRRK2 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que modulan la función de LRRK2 y son útiles para el 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, progresivo del sistema motor que afecta aproximadamente a 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, conduciendo a los pacientes a una capacidad alterada para dirigir y controlar sus movimientos. Los síntomas principales de la enfermedad de Parkinson son temblores, rigidez, lentitud de movimiento 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.

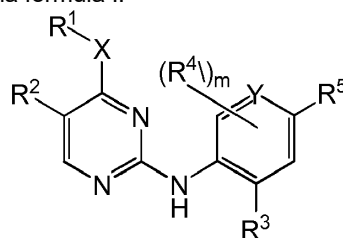
El gen que codifica la proteína de la quinasa 2 de repetición rica en leucina (LRRK2) se ha identificado en asociación con enfermedad de Parkinson hereditaria (Paisan-Ruiz et al., *Neuron*, Vol. 44(4), 2004, pág. 595-600; Zimprich et al., *Neuron*, Vol. 44(4), 2004, 601-607). Los estudios *in vitro* demuestran que la mutación asociada con la enfermedad de Parkinson conduce a actividad quinasa de LRRK2 y tasa aumentada 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 los cuerpos de Lewy del tronco cerebral 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 a 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 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 del 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 mielogénica 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 la modulación de la actividad de LRRK2 pueden proporcionar un 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 pulmonar, leucemia mielogénica aguda y mieloma múltiple, y para enfermedades inflamatorias tales como lepra, enfermedad de Crohn, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Particularmente, existe una necesidad de compuestos con afinidad por LRRK2 que sean selectivos para LRRK2 sobre otras quinasas, tales como JAK2, y que puedan proporcionar fármacos eficaces para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Parkinson.

Sumario de la invención

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



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

m es de 0 a 3;

X es: -NRa-; -O-; o -S(O)r- en la que r es de 0 a 2 y Ra es hidrógeno o alquilo C1-6;

Y es C o N;

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, en la que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo;

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; tetrahydrofuranoil; tetrahydrofuranoil-alquilo C1-6; oxetano; u oxetan-alquilo C1-6;

o R1 y Ra 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; tetrahydrofuranoil; tetrahydrofuranoil-alquilo C1-6; acetilo; oxetano; u oxetan-alquilo C1-6;

cada uno de R3 y R4 es independientemente: halo; alquilo C1-6; alcoxi C1-6; cicloalquilo C3-6; halo-alquilo C1-6; o halo-alcoxi C1-6; y

R5 es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido una o más veces con R6; y

R6 es: alquilo C1-6; cicloalquilo C3-6; cicloalquil C3-6-alquilo C1-6; halo; halo-alquilo C1-6; alcoxi C1-6; heterociclo; oxo; o -C(O)-NRbRc en la que cada uno de Rb y Rc es independientemente hidrógeno o -alquilo C1-6.

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

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.

"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.

"Alqueno" 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 doble enlace, por ejemplo, etenilo, propenilo, y similares.

"Alquino" 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, etínico, propínico, y similares.

"Alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado y 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-dimetil-etileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

"Alcoxi" y "alquiloxi", que puede usarse de forma intercambiable, se refiere 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 Ra-O-Rb-, donde Ra es alquilo y Rb es alquileo 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.

5 "Alquilsulfonilalquilo se refiere a un resto de la fórmula -R'-SO₂-R" donde R' es alquileo y R" es alquilo como se define en el presente documento.

10 "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. "Amino incluye, por lo tanto "alquilamino (donde uno de R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y "dialquilamino (donde R y R' son ambos alquilo).

15 "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.

20 "Cicloalquilo" se refiere a un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos mono o bicíclicos. El cicloalquilo particular está sin sustituir o sustituido con alquilo. Cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

25 "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.

30 "Heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un radical monocíclico de 5 átomos en el anillo que tiene un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, siendo los átomos restante en el anillo C, con el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un 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, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, y similares, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

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

40 "Haloalquilo" significa alquilo como se define en el presente documento, en el que uno o más hidrógeno se han reemplazado con el mismo o diferentes halógenos. Los haloalquilos ejemplares incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, perfluoroalquilo (por ejemplo, -CF₃), y similares.

"Haloalcoxi" significa 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.

45 "Heterociclilo" se refiere a un resto saturado monovalente, que consiste en uno a tres anillos, que incorpora 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, azetidino, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y similares. Dicho heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

"Heterocicilalquilo" 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.

55 "Hidroalquilo" 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.

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

65

- 5 "Grupo saliente" se refiere al grupo con el significado asociado convencionalmente a 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, tosililo y tienilo, dihalofosfinoilo, opcionalmente bencilo sustituido, isopropilo, acilo, y similares.
- "Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, aunque sin limitación, agonista, antagonista y similares, como se define en este documento.
- 10 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia posteriormente descrito 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 "patología" significan cualquier enfermedad, afección, síntoma, trastorno o indicación.
- 15 "Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con las mismas, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, y similares. Salvo que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.
- 20 "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 para uso farmacéutico humano.
- 25 "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.
- 30 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 este documento, de la misma sal de adición de ácidos.
- 35 "Grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que pueda realizarse una reacción química de forma selectiva en otro sitio reactivo no protegido en el sentido convencionalmente asociado con el mismo en química sintética. Ciertos procesos de esta invención dependen de los grupos protectores para bloquear átomos de nitrógeno y/u oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se usan de forma intercambiable en este documento y se refieren a aquellos grupos orgánicos pretendidos para proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno ejemplares incluyen, aunque sin limitación, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbocencilo, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC), y similares. Los expertos en la materia conocerán el modo para elegir un grupo para facilitar la retirada y para la capacidad de resistir las siguientes reacciones.
- 40 "Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas del disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de ese modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es un alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en que el agua retiene su estado molecular como H₂O, siendo capaz dicha combinación de formar uno o más hidratos.
- 45 "Enfermedad de Parkinson" significa un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que altera las habilidades motoras, el habla y/o la función cognitiva. Los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden incluir, por ejemplo, rigidez muscular, temblores, ralentización del movimiento físico (bradiquinesia) y pérdida del movimiento físico (aquinesia).
- 50 "Enfermedad de Parkinson" significa un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que altera las habilidades motoras, el habla y/o la función cognitiva. Los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden incluir, por ejemplo, rigidez muscular, temblores, ralentización del movimiento físico (bradiquinesia) y pérdida del movimiento físico (aquinesia).
- 55 "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.
- 60 "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.
- 65

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

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

"Tratar" o "tratamiento" de una patología incluye, *inter alia*, inhibir la patología, es decir, detener el desarrollo de la patología o sus síntomas clínicos, y/o aliviar la patología, es decir, causar una regresión temporal o permanente de la patología o sus síntomas clínicos.

Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refieren a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en 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 resultar necesariamente de forma directa de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se produzcan en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

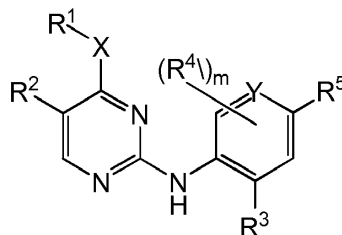
"C₁₋₆" junto con cualquier otro término en el presente documento se refiere al intervalo de un carbono a seis carbonos, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos, "C₂₋₆" se refiere al intervalo de dos carbonos a seis carbonos, es decir 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos, "C₃₋₆" se refiere al intervalo de un carbono a 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 aparezca en un 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 Ra, Rb o Rc en el anillo heteroarilo, dichas variables pueden enlazarse o unirse al nitrógeno de valencia abierta. Cuando un centro quiral existe 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 y tritio, y los átomos de carbono pretenden incluir los isótopos C13 y C14.

Compuestos de la invención

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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;

Y es C o N;

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; 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; tetrahidrofuranóilo; tetrahidrofuranóil-alquilo C1-6; oxetanilo; u oxetan-alquilo C1-6;

o R1 y Ra 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;

5 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; tetrahidrofuranilo-alquilo C1-6; acetilo; oxetano; u oxetan-alquilo C1-6;

10 cada uno de R3 y R4 es independientemente: halo; alquilo C1-6; alcoxi C1-6; cicloalquilo C3-6; halo-alquilo C1-6; o halo-alcoxi C1-6; y

R5 es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido una o más veces con R6; y

15 R6 es: alquilo C1-6; cicloalquilo C3-6; cicloalquil C3-6-alquilo C1-6; halo; halo-alquilo C1-6; alcoxi C1-6; heterociclo; oxo; o -C(O)-NRbRc en la que cada uno de Rb y Rc es independientemente hidrógeno o -alquilo C1-6.

20 En ciertas realizaciones de fórmula I,

m es de 0 a 1;

X es: NH;

25 Y es C o N;

R1 es: alquilo C1-6

30 R2 es: halo o halo-alquilo C1-6;

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

35 R5 es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido una o más veces con R6; y

R6 es: alquilo C1-6; alcoxi C1-6; heterociclo o -C(O)-NRbRc en la que cada uno de Rb y Rc es independientemente hidrógeno o -alquilo C1-6.

40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 y Ra 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 sustituido con oxo, halo o alquilo C1-6.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 y Ra junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo piperidinilo, piperidinilo u oxazolidinilo.

50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es acetilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, cuando R1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropil-alquilo C1-6 o ciclobutil-alquilo C1-6, después X es -O-.

55 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.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, r es 0.

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

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

- En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -NRa.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O-.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -S(O)_n-.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -NH- o -O-.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula I, Y es C.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, Y es N.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, Ra es hidrógeno.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ra es alquilo C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, 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.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula I, 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.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, 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; tetrahidrofuranoilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C1-6; oxetanilo; u oxetan-alquilo C1-6.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula I, 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.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es alquilo C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es halo-alquilo C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es alcoxi C1-6-alquilo C1-6.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es amino-alquilo C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es alquilsulfonil C1-6-alquilo C1-6 opcionalmente sustituido con alquilo C1-6.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con alquilo C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es cicloalquil C3-6-alquilo C1-6 en la que la porción cicloalquilo C3-6 está opcionalmente sustituida con alquilo C1-6.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es tetrahidrofuranoilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es tetrahidrofuranoil-alquilo C1-6; oxetanilo.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es oxetan-alquilo C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranoilmetilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilmetilo.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; o isobutilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es metilo o etilo.

- En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es etilo.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es: ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; o ciclopropiletilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R1 es: ciclopentilo; ciclohexilo; o ciclopentilmetilo.
- 10 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; tetrahidrofuranoílo; tetrahidrofuranoil-alquilo C1-6; oxetanilo; u oxetan-alquilo C1-6.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es: halo; alcoxi C1-6; halo-alquilo C1-6; ciano; alquiniilo C1-6; alqueniilo C1-6; 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.
- 20 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.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es: halo; o halo-alquilo C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es halo.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es tetrahidrofuranoílo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es tetrahidrofuranoil-alquilo C1-6.
- 45 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.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es cloro, trifluorometilo o ciano.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es cloro o trifluorometilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es flúor, cloro o bromo.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es cloro.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es flúor.
- 60 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 metoxi.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es ciano.

- En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es alqunilo C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R2 es alquenilo C1-6.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es: alquilo C1-6;
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es halo.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es alquilo C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es alcoxi C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es halo o alcoxi C1-6.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es cicloalquilo C3-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es halo-alquilo C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es halo-alcoxi C1-6.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es halo o metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es flúor, cloro o metoxi.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es flúor o cloro.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es metilo.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es cloro.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R3 es flúor.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es: alquilo C1-6;
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es halo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es alquilo C1-6.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es alcoxi C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es halo-alquilo C1-6.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es halo-alcoxi C1-6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es halo o metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es R4 es flúor, cloro, metilo o metoxi.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es flúor, cloro o metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es flúor o cloro.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es metoxi.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es metilo.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es cloro.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es flúor.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R4 es cicloalquilo C3-6.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: (5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-ilo, 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-

5 tetrazol-1-ilo, 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-1H-imidazol-2-ilo, 1-metil-1H-imidazol-5-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-trimetil-1H-pirazol-5-ilo, 2H-tetrazol-5-ilo, 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-ilo, 5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 5-metil-1H-tetrazol-1-ilo, isoxazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, (tiazol-4-il)piridin-3-ilo o (tiazol-5-il)piridin-3-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: oxazolilo; tiazolilo; pirazolilo; imidazolilo; isoxazolilo; isotiazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; triazolilo; o tetrazolilo; cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: pirazolilo; imidazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; triazolilo; o tetrazolilo; cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: pirazolilo; oxadiazolilo; triazolilo; o tetrazolilo; cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: oxadiazolilo; triazolilo; o tetrazolilo; cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es oxazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es pirazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es imidazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isoxazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isotiazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es oxadiazolilo; tiadiazolilo; triazolilo; o tetrazolilo; opcionalmente sustituidos una o más veces con R6.

35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiadiazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es triazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tetrazolilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-5-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-4-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-2-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es oxazol-5-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es oxazol-4-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es oxazol-2-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isotiazol-2-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isotiazol-3-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isotiazol-4-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isoxazol-2-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isoxazol-4-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es imidazol-2-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es imidazol-1-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es imidazol-4-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es imidazol-5-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- 5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es pirazol-1-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es pirazol-3-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- 10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es pirazol-4-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es pirazol-5-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,2,3-triazol-1-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- 15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,2,3-triazol-4-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,2,3-triazol-5-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,2,4-triazol-1-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- 20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,2,4-triazol-3-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,2,4-triazol-5-ilo opcionalmente sustituido una o más veces con R6.
- 25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,3,4-oxadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,2,4-oxadiazol-3-ilo opcionalmente sustituido con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,2,4-oxadiazol-5-ilo opcionalmente sustituido con R6.
- 30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,3,4-tiadiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,2,4-tiadiazol-3-ilo opcionalmente sustituido con R6.
- 35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,2,4-tiadiazol-5-ilo opcionalmente sustituido con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tetrazol-1-ilo opcionalmente sustituido con R6.
- En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tetrazol-5-ilo opcionalmente sustituido con R6.
- 40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: tiazol-5-ilo; tiazol-4-ilo; oxazol-2-ilo; isoxazol-4-y; 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo; 1-metil-1H-imidazol-2-ilo;
- 1-metil-1H-imidazol-5-ilo; 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo; 1-metil-1H-pirazol-5-ilo; 1-metil-1H-pirazol-4-ilo; 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo; 5-(dimetilaminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-ilo; 5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-ilo; 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo; 1H-1,2,4-triazol-1-ilo; 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo; 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo; 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; 1H-tetrazol-1-ilo; 2H-tetrazol-5-ilo; 5-metil-1H-tetrazol-1-ilo; o 5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-ilo.
- 45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: 1-metil-1H-imidazol-2-ilo; 1-metil-1H-imidazol-5-ilo; 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo; 1-metil-1H-pirazol-5-ilo; 1-metil-1H-pirazol-4-ilo; 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo; 5-(dimetilaminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-ilo; 5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-ilo; 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo; 1H-1,2,4-triazol-1-ilo; 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo; 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo; 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; 1H-tetrazol-1-ilo; 2H-tetrazol-5-ilo; 5-metil-1H-tetrazol-1-ilo; o 5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-ilo.
- 50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo; 1H-1,2,4-triazol-1-ilo; 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo; 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo; 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; 1H-tetrazol-1-ilo; 2H-tetrazol-5-ilo; 5-metil-1H-tetrazol-1-ilo; o 5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-ilo.
- 55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: 1-metil-1H-imidazol-2-ilo; o 1-metil-1H-imidazol-5-ilo.
- 60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo; 1-metil-1H-pirazol-5-ilo; 1-metil-1H-pirazol-4-ilo; 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo; 5-(dimetilaminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-ilo; o 5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-ilo.
- 65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo; 1H-1,2,4-triazol-1-ilo; o 4-metil-4H-1,2,4-

triazol-3-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo; o 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es: 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; 1H-tetrazol-1-ilo; 2H-tetrazol-5-ilo; 5-metil-1H-tetrazol-1-ilo; o 5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-5-ilo. En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-4-ilo.

10 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-5-ilo. En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-5-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-5-ilo. En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isoxazol-4-ilo.

15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-5-ilo. En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isoxazol-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-5-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isoxazol-4-ilo.

20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es tiazol-5-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es isoxazol-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo.

25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1-metil-1H-imidazol-2-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1-metil-1H-imidazol-5-ilo.

30 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1-metil-1H-pirazol-5-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1-metil-1H-pirazol-4-ilo.

35 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo.

40 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 5-(dimetilaminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-ilo.

45 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1H-1,2,4-triazol-1-ilo.

50 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

55 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo.

60 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 1H-tetrazol-1-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 2H-tetrazol-5-ilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 5-metil-1H-tetrazol-1-ilo.

65 En ciertas realizaciones de fórmula I, R5 es 5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-ilo.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R6 es cicloalquilo C3-6.

5 En ciertas realizaciones de fórmula I, R6 es cicloalquil C3-6-alquilo C1-6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R6 es halo.

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

10

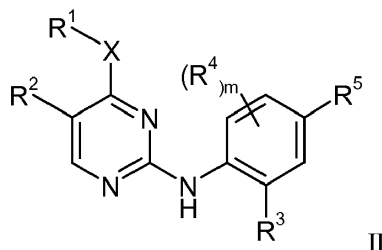
En ciertas realizaciones de fórmula I, R6 es alcoxi C1-6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R6 es heterociclilo.

15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R6 es oxo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R6 es -C(O)-NRbRc en la que cada uno de Rb y Rc es independientemente hidrógeno o -alquilo C1-6.

20 En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos objeto son de fórmula II



en la que m, X, R1, R2, R3, R4 y R5 son como se definen en el presente documento para la fórmula I.

25

En una determinada realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I que se selecciona entre el grupo que consiste en:

30 N2-(2-cloro-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(4-metoxi-6-(tiazol-5-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(4-metoxi-6-(tiazol-4-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(4-metoxi-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(4-(isoxazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N4-etil-N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-cloro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-

(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 4-(2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N,N,1-trimetil-1H-pirazol-5-carboxamida, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-5-metil-4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-il)-5-metilfenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina y N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina.

La invención también se refiere a una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable; y un compuesto como se describe en el presente documento.

La invención también se refiere a un método para tratar la enfermedad de Parkinson, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula I, como se describe en este documento, para su uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica descrita en este documento, donde es útil para la prevención o tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula I, como se describe en este documento, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La invención también proporciona un método para tratar una enfermedad o afección mediada por o asociada de otro modo al receptor de LRRK2, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La enfermedad puede ser una enfermedad neurodegenerativa tal como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o demencia con cuerpos de Lewy.

La enfermedad puede ser un trastorno del SNC tal como enfermedad de Alzheimer y disquinesia inducida por L-Dopa.

La enfermedad puede ser un cáncer o trastorno proliferativo tal como cáncer de riñón, mama, próstata, sangre, papilar o pulmonar, leucemia mielogénica aguda o mieloma múltiple.

La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria tal como lepra, enfermedad de Crohn, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

La invención también proporciona un método para potenciar la memoria cognitiva, comprendiendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

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

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden hacerse mediante una diversidad de métodos representados en los esquemas de reacción sintéticos ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están generalmente disponibles en proveedores comerciales, tal como Aldrich Chemical Co., o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos expuestos en las referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintéticos son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y se sugerirán por un experto en la técnica a la que

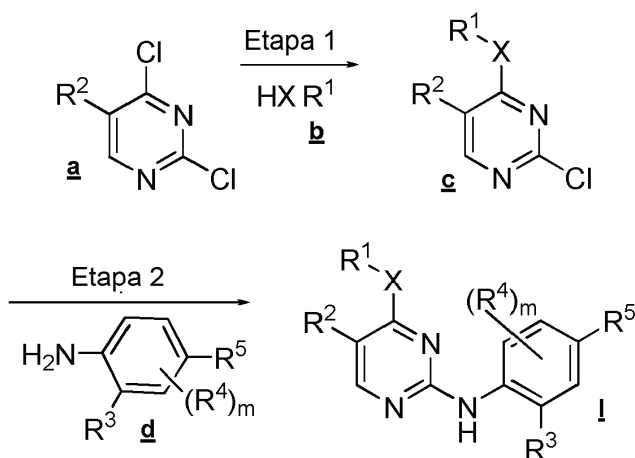
hace referencia la divulgación contenida en esta Solicitud.

Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de reacción sintéticos pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento pueden realizarse en una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de reacción de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, por ejemplo, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C, o convenientemente a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

El Esquema A a continuación ilustra un procedimiento sintético útil para preparar compuestos específicos de fórmula I o fórmula II, en las que X, m, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se definen en el presente documento.

15



ESQUEMA A

En la etapa 1 del Esquema A, el compuesto de dicloropirimidina **a** se hace reaccionar con el reactivo **b** para proporcionar el compuesto de pirimidina **c**. La reacción de la etapa 1 puede tener lugar en condiciones de disolvente polar. En realizaciones de la invención donde X es -O- (es decir, el reactivo **b** es un alcohol), la reacción de la etapa 1 puede realizarse en presencia de base.

En la etapa 2, el compuesto de pirimidina **c** experimenta una reacción con el compuesto anilina **d** para proporcionar un compuesto de fenilaminopiridina de fórmula I de acuerdo con la invención. La reacción de la etapa 2 puede tener lugar en un disolvente prótico polar y en presencia de ácido, tal como HCl. Muchos compuestos de anilina **d** están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente a partir de nitrobenzenos como se muestra en los Ejemplos que se indican a continuación.

Son posible muchas variaciones en el procedimiento del Esquema A y se plantearán por los expertos en la técnica. Los detalles específicos para producir los compuestos de la invención se describen en los Ejemplos que se indican a continuación.

Administración y composición farmacéutica

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

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que permitan utilidades similares. Los intervalos adecuados de dosificación son típicamente 1-500 mg al día, por ejemplo 1-100 mg al día y 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 que está dirigida la administración, y las preferencias y experiencia del médico implicado. Un experto en la materia en el tratamiento de dichas enfermedades será capaz, sin experimentación excesiva y dependiendo del conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, de averiguar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente

invención para una enfermedad dada.

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

Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden ubicarse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas unitarias de dosificación pueden estar compuestas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo compatible con el intervalo de dosificación diaria pretendido a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semi-sólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos por comprimido, son por consiguiente formas unitarias de dosificación representativas adecuadas.

Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. En polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimido, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos pueden contener de aproximadamente el uno (1) a aproximadamente el setenta (70) por ciento del ingrediente activo. Los vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitación, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como vehículo, proporcionando una capsula en que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está en asociación con el mismo. Asimismo, se incluyen obleas y grageas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y grageas pueden estar como formas sólidas adecuadas para administración oral.

Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están pretendidas para convertirse poco antes de su uso en preparaciones en forma sólida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en forma monodosis en ampollas, jeringas precargadas, infusión de volumen pequeño o en recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo, soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o medios oleosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización a partir de una solución para su constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración tópica a la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y contendrán también, en general, uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración como supositorios. Primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao y se dispersa el componente activo homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida después se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y se solidifica.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración vaginal. Se conocen en la técnica pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del ingrediente activo dichos vehículos, como apropiados.

Los presentes compuestos pueden formularse para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en una forma de una única dosis o múltiples dosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto puede conseguirse administrando al paciente un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante una bomba de pulverización de atomizado medido.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo administración intranasal. El compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede también contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse por una válvula medidora. Como alternativa, los ingredientes activos pueden proporcionarse en una forma de polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base adecuada en polvo tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma monodosis, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases blíster a partir de los cuales puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Cuando se desea, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para una administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de suministro transdérmico o subcutáneo del fármaco. Estos sistemas de suministro son ventajosos cuando es necesaria una liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos en sistemas de suministro transdérmico se fijan frecuentemente a un soporte sólido adhesivo para la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica por cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble lipídica, por ejemplo, caucho de silicona o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en formas unitarias de dosificación. En dicha forma, la preparación se subdivide en monodosis que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades concretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma unitaria de dosificación puede ser una cápsula, comprimido, oblea o gragea en sí misma, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de estos en forma envasada.

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

Utilidad

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por LRRK2,

incluyendo enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Huntington, y para la potenciación de la memoria cognitiva generalmente en sujetos que lo necesiten.

5 Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para posibilitar que los expertos en la materia comprendan más claramente y pongan en práctica la presente invención. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino simplemente como ilustrativos y representativos de la misma.

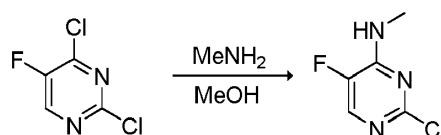
10 Salvo que se indique de otro modo, todas las temperaturas, incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF) son en grados Celsius (°C). Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar necesariamente de forma directa de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se produzcan en la mezcla que finalmente conduzca a la formación del producto indicado y/o deseado. Las siguientes abreviaturas pueden usarse en las preparaciones y Ejemplos.

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
Atm.	Atmósfera
(BOC) ₂ O	Dicarbonato de di-terc-butilo
DavePhos	2-Diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo
DCM	Diclorometano/cloruro de metileno
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOH	Etanol/Alcohol etílico
EtOAc	Acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)--1,1,3,3-tetrametil uronio Metanamino
HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
RP HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
i-PrOH	Isopropanol/Alcohol isopropílico
LCMS	Cromatografía líquida/Espectroscopía de masas
MeOH	Metanol/Alcohol metílico

MO	Microondas
NBS	N-Bromosuccinimida
NMP	1-Metil-2-pirrolidinona
PSI (kPa)	Libras por pulgada cuadrada (kilopascales)
TA	Temperatura ambiente
TBDMS	terc-Butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

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



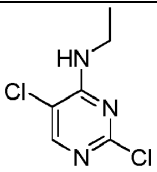
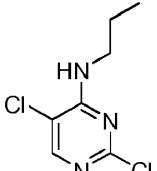
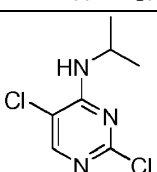
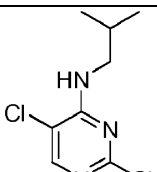
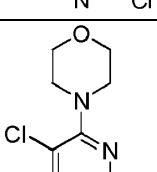
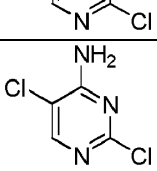
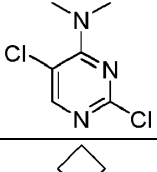
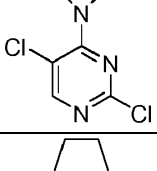
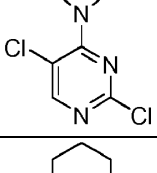
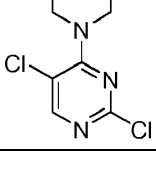
5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se añadieron 9,0 g de 5-fluoro-2,4-dicloro-pirimidina, 40 ml de metanol y 15 ml de metilamina 8 M en etanol. La reacción se calentó (exotermia moderada) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante ~30 minutos. Una 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 realizando un gradiente de MeOH del 1 % al 10 % en DCM durante 10 35 minutos para dar 6,77 g de 2-cloro-5-fluoro-N-metilpirimidin-4-amina pura.

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

15

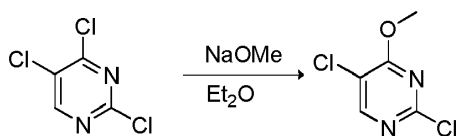
Tabla 1

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	
6	2-cloro-5-metoxi-N-metilpirimidin-4-amina	
8	2-cloro-5-fluoro-N,N-dimetilpirimidin-4-amina	

9	2-cloro-5-cloro-N-etilpirimidin-4-amina	
10	2-cloro-5-cloro-N-propilpirimidin-4-amina	
11	2-cloro-5-cloro-N-isopropilpirimidin-4-amina	
12	2-cloro-5-cloro-N-isobutilpirimidin-4-amina	
13	4-(2,5 -dicloropirimidin-4-il)morfolina	
14	2,5-dicloropirimidin-4-amina	
15	2,5-dicloro-N,N-dimetilpirimidin-4-amina	
16	4-(azetidin-1-il)-2,5-dicloropirimidina	
17	2,5-dicloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidina	
18	2,5-dicloro-4-(piperidin-1-il)pirimidina	

19	2,5-dicloro-4-(2-(metoximetil)piperidin-1-il)pirimidina	
20	2,5-dicloro-4-(4-(metoximetil)piperidin-1-il)pirimidina	
21	2,5-dicloro-N-(ciclopropilmetil)pirimidin-4-amina	
22	2,5-dicloro-N-(ciclobutilmetil)pirimidin-4-amina	
23	2,5-dicloro-N-(ciclopentilmetil)pirimidin-4-amina	
24	2-cloro-N-metilpirimidin-4-amina	
25	2,5-dicloro-N-(2-metoxietil)pirimidin-4-amina	

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



5

En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se añadieron 1 g de 5-cloro-2,4-dicloro-pirimidina, y 15 ml de éter dietílico. La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y después se añadió lentamente 1 equivalente de metóxido sódico en metanol (preparado a partir de la reacción de 120 mg de sodio con 4 ml de metanol a temperatura ambiente). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se comprobó por LCMS. El precipitado de color blanco se filtró y el sólido se lavó con metanol frío. Después del secado, se obtuvieron 0,98 g de 2,5-dicloro-4-metoxipirimidina pura y este material se usó sin purificación adicional.

10

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

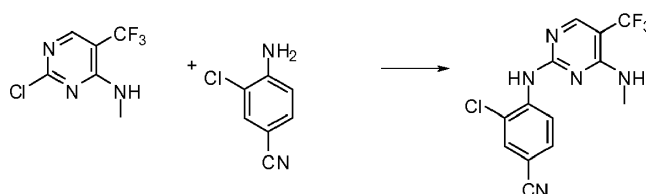
15

Tabla 2

1	2,5 -dicloro-4-etoxipirimidina	
2	2,5-dicloro-4-propoxipirimidina	
3	2,5-dicloro-4-isoprroxipirimidina	
6	5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina	
7	2-cloro-5-yodo-4-metoxipirimidina	

Ejemplo 1: N2-(2-Cloro-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

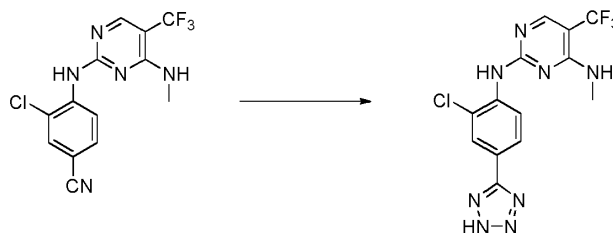
5 Etapa 1: 3-Cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo



10 Una mezcla de 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (211 mg, 1 mmol), 4-amino-3-clorobenzonitrilo (305 mg, 2 mmol), carbonato de cesio (0,65 g, 2 mmol), XantPhos (17 mg, 0,03 mmol) y Pd2(dba)3 (5 mg, 0,02 mmol) en dioxano (3 ml) se sonicó en un baño ultrasónico durante 1 min. Después, la mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y los extractos acuosos combinados se lavaron adicionalmente con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/isohexano) dio 3-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (140 mg, 45 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (d, J = 8,8, 1H); 8,23 (d, J = 1,1, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,68 (d, J = 1,9, 1H); 7,58-7,53 (m, 1H); 5,32 (s a, 1H); 3,11 (d, J = 4,7, 3 H).

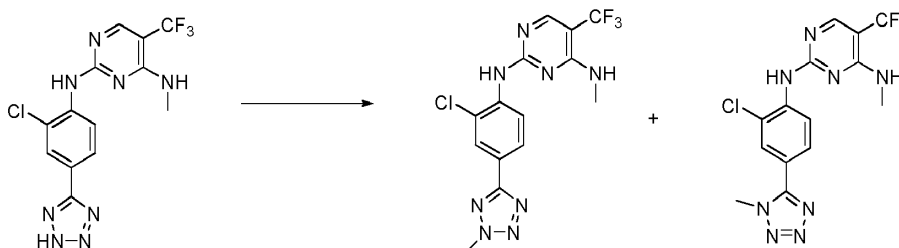
20

Etapa 2: N2-(2-Cloro-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina



- 5 A una solución de 3-cloro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo (135 mg, 6,41 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron azida sódica (80 mg, 1,24 mmol) y cloruro de amonio (66 mg, 1,24 mmol). La mezcla se calentó a 125 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió, se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se diluyó con agua (5 ml) y éter dietílico (5 ml). Se formó un precipitado que se filtró y se lavó con porciones adicionales de agua y éter dietílico. El sólido se co-evaporó con diclorometano y metanol y después se secó en un horno de vacío para producir N2-(2-cloro-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina (130 mg, 85 %). LCMS (ESCI_Formic_MeCN): [MH⁺] = 371 en 3,11 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,94 (s, 1H); 8,26-8,19 (m, 2H); 8,14 (d, J = 2,0, 1H); 8,03-7,96 (m, 1H); 7,30-7,22 (m, 1H); 2,89 (t, J = 4,4, 3 H).

- 15 Ejemplos 2 y 3: N2-(2-Cloro-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina y N2-(2-cloro-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

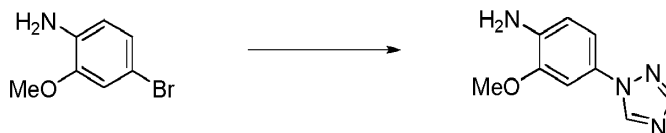


- 20 Una mezcla de N2-(2-cloro-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina (80 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (45 mg, 0,32 mmol) y yoduro de metilo (15 µl, 0,24 mmol) en acetona (2 ml) se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/isohexano) para dar N2-(2-cloro-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina (58 mg, 70 %). LCMS (10cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH⁺] = 385 en 4,31 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (d, J = 8,7, 1H); 8,23-8,19 (m, 2H); 8,05 (dd, J = 8,7, 2,0, 1H); 7,72 (s, 1H); 5,29 (s, 1H); 4,40 (s, 3H); 3,12 (d, J = 4,7, 3H).

- El isómero N2-(2-cloro-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina también se aisló (10 mg, 12 %). LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH⁺] = 385 en 3,8 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,90 (d, J = 8,7, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,86 (d, J = 2,1, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,68 (dd, J = 8,8, 2,1, 1H); 5,33 (s, 1H); 4,22 (s, 3H); 3,13 (d, J = 4,7, 3H).

Ejemplo 4: N2-(2-Metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

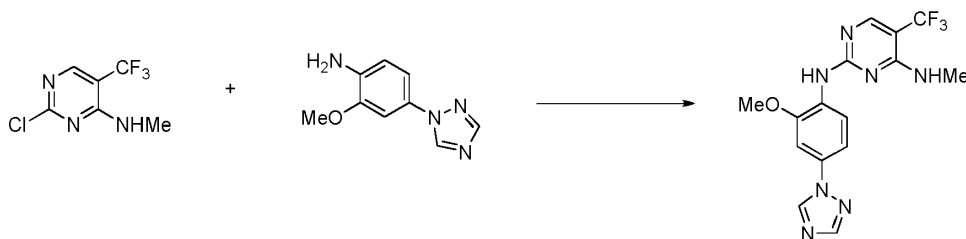
- 35 Etapa 1: 2-Metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina



- 40 Una mezcla de 4-bromo-2-metoxianilina (208 mg, 1,03 mmol), 1,2,4-triazol (80 mg, 1,13 mmol), Cs₂CO₃ (0,67 g, 2,06 mmol) y CuI (20 mg, 0,103 mmol) en DMF se calentó a 110 °C durante 20 h. Se añadieron porciones adicionales de 1,2,4-triazol (0,1 g, 1,44 mmol), Cs₂CO₃ (0,67 g, 2,06 mmol) y CuI (0,1 g, 0,52 mmol) y la mezcla se calentó durante 72 h más a 110 °C. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (20 ml). Los productos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/isohexano) dio 2-metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina en forma de un sólido de color rojo claro (92 mg, 47 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,41 (s, 1H); 8,05 (s, 1H); 7,11 (d, J = 2,3, 1H); 6,99 (dd, J = 8,3, 2,3, 1H); 6,74

(d, J = 8,3, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,92 (s, 3H).

Etapla 2: N2-(2-Metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina



5

Una mezcla de 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (80 mg, 0,38 mmol), 2-metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (72 mg, 0,38 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (72 mg, 0,38 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se filtró. El sólido se repartió entre diclorometano (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y el producto se extrajo en diclorometano (3 x 10 ml). Los orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/isohexano) proporcionó un residuo que se trituró con metanol/éter dietílico produciendo N2-(2-metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina en forma de un sólido de color blanco (34,5 mg, 25 %). LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH⁺] = 366 en 3,13 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,29 (s, 1H); 8,33 (d, J = 8,7, 1H); 8,24-8,15 (m, 3H); 7,53 (d, J = 2,4, 1H); 7,45 (dd, J = 8,7, 2,4, 1H); 7,23 (d, J = 5,2, 1H); 3,97 (s, 3 H); 2,92 (d, J = 4,4, 3H).

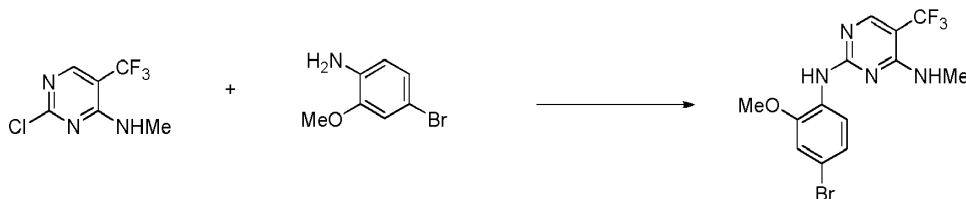
10

15

Ejemplo 5: N2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

20

Etapla 1: N2-(4-Bromo-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

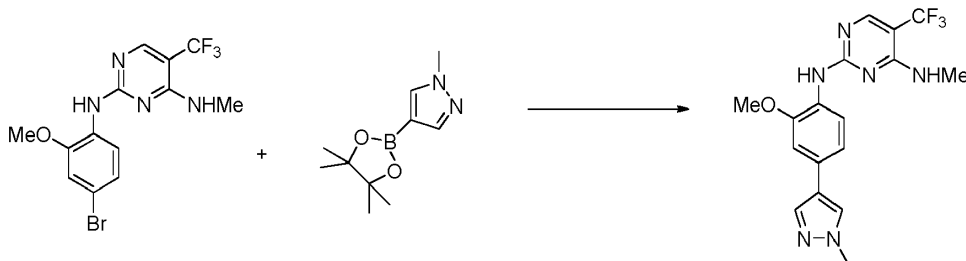


25

Una mezcla de 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (0,5 g, 2,36 mmol), 4-bromo-2-metoxianilina (0,72 g, 0,38 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,49 g, 2,6 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró y el sólido se lavó con dioxano. El sólido se secó en un horno de vacío para dar N2-(4-bromo-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina en bruto (1,31 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Etapla 2: N2-(2-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina



35

Una mezcla de N2-(4-bromo-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina (0,365 g, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (115 mg, 0,1 mmol), K₂CO₃ (0,415 g, 3 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,415 g, 2 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (1,25 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. El tubo de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se irradió en el microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/isohexano) proporcionó un residuo que se trituró con éter dietílico produciendo N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina en forma de un sólido de color blanquecino (94 mg, 25 %). LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH⁺]

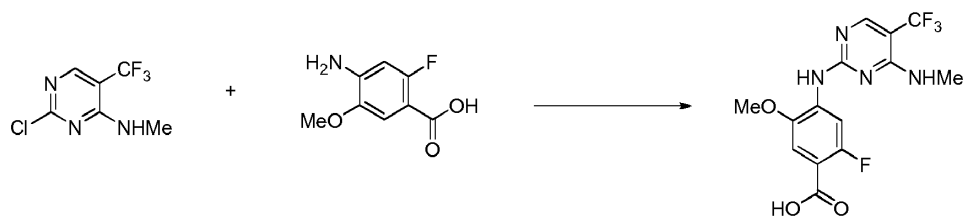
40

= 379 en 3,11 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (d, J = 8,4, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,76-7,68 (m, 2H); 7,58 (s, 1H); 7,10 (dd, J = 8,4, 1,9, 1H); 6,98 (d, J = 1,9, 1H); 5,20 (s, 1H); 3,95 (s, 6H); 3,12 (d, J = 4,7, 3H).

Ejemplo 6: N2-(5-Fluoro-2-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

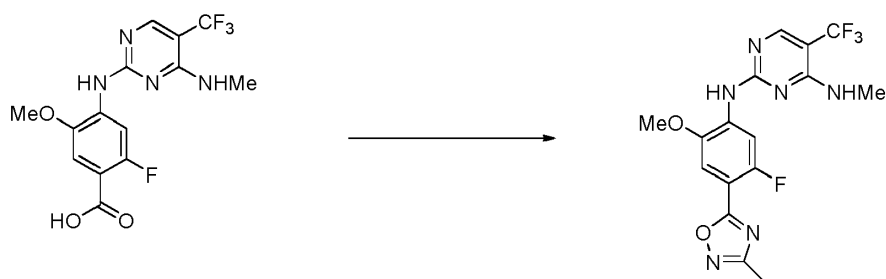
5

Etapas 1: Ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzoico



10 Se preparó ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzoico mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, etapa 1 usando ácido 4-amino-2-fluoro-5-metoxibenzoico (1,35 g, cuant.).

Etapas 2: N2-(5-Fluoro-2-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina



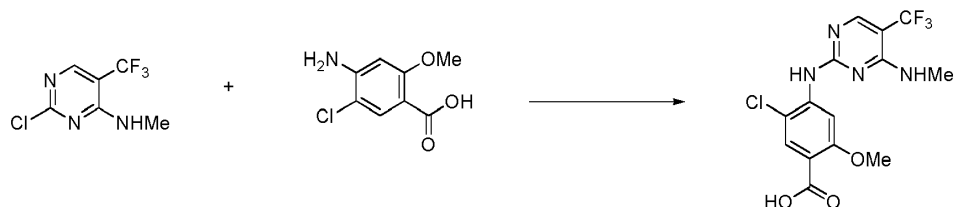
15

Una mezcla de ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzoico (0,1 g, 0,28 mmol), HATU (127 mg, 0,33 mmol) y DIPEA (60 ul, 6,33 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió N'-Hidroxiacetimidamida (25 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min seguido de 100 °C durante 18 h. Se añadió más cantidad de HATU (127 mg, 0,33 mmol), DIPEA (60 ul, 6,33 mmol) y N'-hidroxiacetimidamida (25 mg, 0,33 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 8 h más. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 5 ml) y los lavados acuosos combinados se extrajeron con más cantidad de acetato de etilo (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/isohexano) proporcionó N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina en forma de un sólido de color blanco (16 mg, 15 %). LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH⁺] = 399 en 4,51 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (d, J = 13,., 1H); 8,23 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,48 (d, J = 6,1, 1H); 5,33 (s, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,16 (d, J = 4,7, 3H); 2,51-2,44 (m, 3H).

30

Ejemplo 7: N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

Etapas 1: Ácido 5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzoico

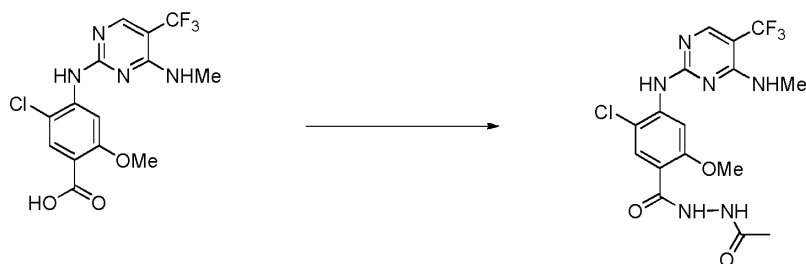


35

Se preparó ácido 5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzoico mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, etapa 1 usando ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (1,01 g, cuant.).

40

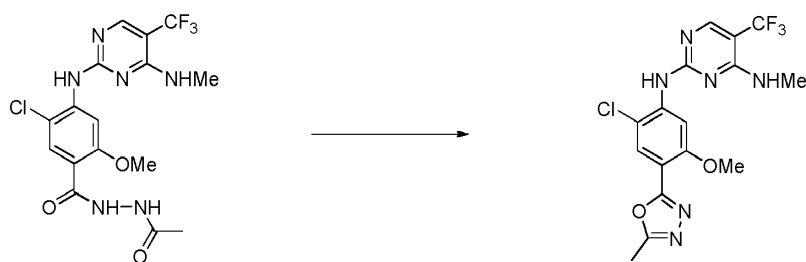
Etapla 2: N'-Acetoil-5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzohidrazida



- 5 Una suspensión de ácido 5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzoico (144 mg, material puro al 50 %, 0,19 mmol), HATU (85 mg, 0,22 mmol), acético hidrazida (16 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (81 ul, 0,46 mmol) en diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). Quedó un sólido en la capa acuosa; se filtró, se lavó con agua y después se suspendió en metanol. El sólido se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar N'-acetoil-5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzohidrazida en forma de un sólido de color blanco (68 mg, 85 %). Se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla 3: N2-(2-Cloro-5-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

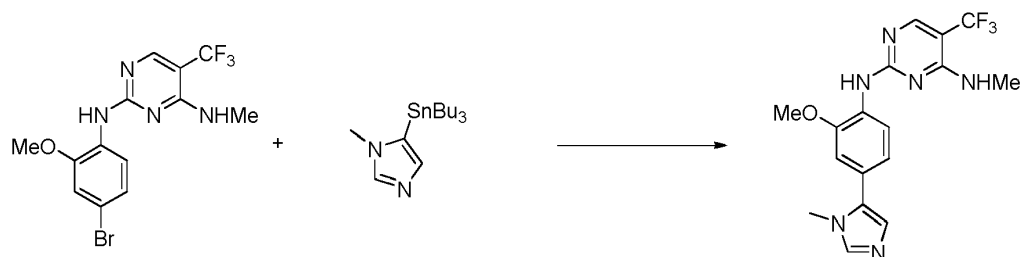
15



- 20 Una mezcla de N'-acetoil-5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzohidrazida (68 mg, 0,16 mmol), y 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (reactivo de Burgess) (75 mg, 0,32 mmol) en THF (4 ml) se irradió en el microondas a 150 °C durante 30 min. Se añadió una porción más de reactivo de Burgess (75 mg, 0,32 mmol) y la reacción se irradió durante 30 min más a 150 °C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/isohexano) para proporcionar un residuo que se trituró con éter dietílico/metanol produciendo N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 43 %). HPLC (15 cm_Formic_Ascentis_HPLC_CH3CN): en 9,15 min. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH⁺] = 415 en 4,00 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 5,34 (s, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,15 (d, J = 4,7, 3H); 2,61 (s, 3H).

Ejemplo 8: N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

30



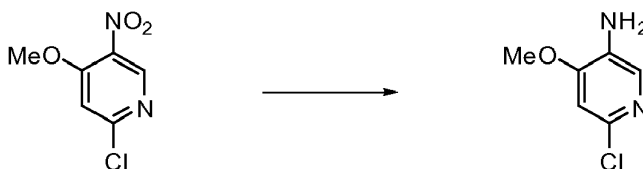
- 35 Una mezcla de N2-(4-bromo-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina (0,151 g, 0,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,04 mmol) y 1-metil-5-(tributilestannil)-1H-imidazol (297 mg, 0,8 mmol) en dioxano (5 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). Los orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se retiró a presión reducida. La purificación del residuo a través de HPLC preparativa proporcionó N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina en forma de un sólido de color beige (64 mg, 42 %). LCMS (10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [MH⁺] = 379 en 3,59 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,33 (d, J = 8,3, 1H); 8,21 (s, 1

40

H); 8,10 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,23 (d, J = 5,2, 1H); 7,16-7,07 (m, 3H); 3,95 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 2,96 (d, J = 4,3, 3H).

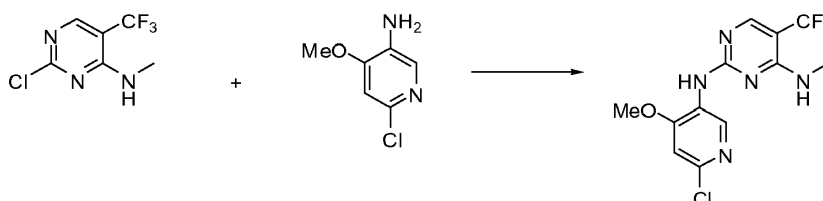
Ejemplo 9: N2-(4-metoxi-6-(tiazol-5-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

5 Etapa 1: 6-Cloro-4-metoxipiridin-3-amina



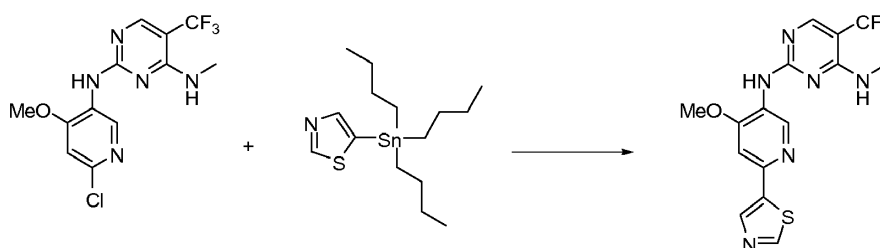
10 Una mezcla de 2-cloro-4-metoxi-5-nitropiridina (208 mg, 1,10 mmol), cloruro de amonio (295 mg, 5,52 mmol) y polvo de hierro (246 mg, 4,41 mmol) en etanol (5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se filtró a través de un cartucho de Celite y se lavó a través de con metanol. El filtrado combinado y el lavado se evaporaron, y el residuo se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), la fase orgánica se lavó con más cantidad de agua (10 ml), y los lavados acuosos se combinaron y se extrajeron con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se filtraron a través de una frita hidrófoba, y el disolvente se retiró por evaporación para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (155 mg, 89 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,73 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 3,90 (s, 3 H); 3,71 (s, 2H).

Etapa 2: N2-(6-Cloro-4-metoxipiridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina



20 Una mezcla de 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (211 mg, 1 mmol), 6-cloro-4-metoxipiridin-3-amina (150 mg, 0,95 mmol) y ácido paratoluenosulfónico (190 mg, 1 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se filtró, el sólido se lavó con dioxano y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color crema (436 mg, >100 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 9,82 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 8,44 (s, 2H); 7,38 (s, 1H); 4,00 (s, 3H); 2,99-2,92 (m, 3H).

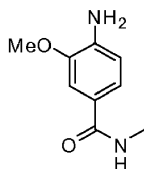
Etapa 3: N2-(4-Metoxi-6-(tiazol-5-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina



30 Se preparó N2-(4-Metoxi-6-(tiazol-5-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7, usando N2-(6-cloro-4-metoxipiridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina y 5-(tributylestannil)tiazol. LCMS (10 cm ESCI Formic MeCN): [MH⁺] = 383 en 2,60 min. ¹H RMN δ (ppm) (CDCl₃): 9,65 (1H, s), 8,9 (1H, d, J = 2,1), 8,2 (1H, d, J = 1,1), 8,1 (1H, d, J = 2,1), 7,75 (1H, s), 7,55 (1H, s), 5,27 (1H, s), 4,1 (3H, s), 3,2 (3H, d, J = 4,7).

Ejemplo 10: 5-Cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina

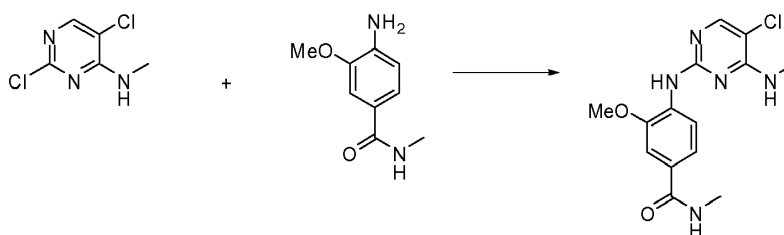
Eta 1: 4-Amino-3-metoxi-N-metilbenzamida



5

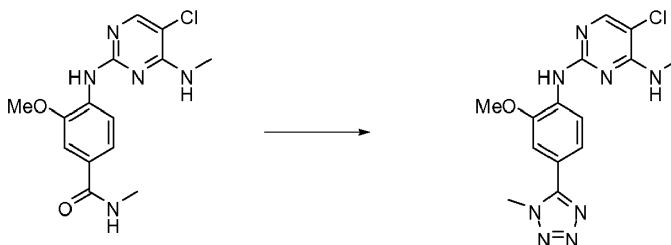
Se preparó 4-amino-3-metoxi-N-metilbenzamida mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 usando ácido 4-amino-3-metoxibenzoico y clorhidrato de metilamina.

10 Eta 2: 4-(5-Cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida



15 Se preparó 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 usando 4-amino-3-metoxi-N-metilbenzamida y 2,5-dicloro-N-metilpirimidin-4-amina. ¹H RMN δ (ppm) (CDCl₃): 8,58 (1H, d, J = 8,4), 7,95-7,92 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,45 (1H, d, J = 1,9), 6,09 (1H, s), 5,30 (1H, s), 4,03-3,95 (3H, m), 3,15-3,09 (3H, m), 3,02 (3H, t, J = 4,8).

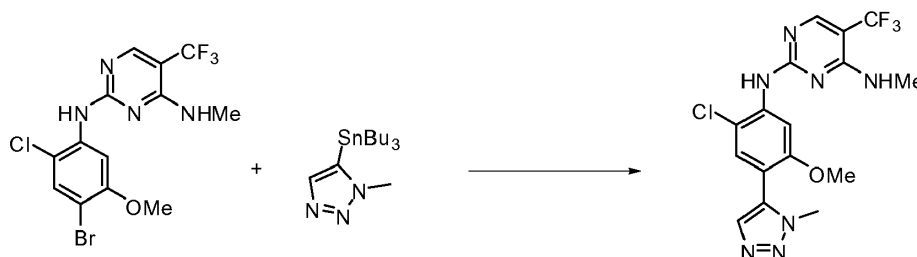
20 Eta 3: 5-Cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina



25 Una mezcla de 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metilbenzamida (112 mg, 0,35 mmol) y 2-piridil difenilfosfina (373 mg, 1,42 mmol) se lavó abundantemente con N₂ durante 10 min. Se añadió THF anhidro (2 ml) seguido de la adición gota a gota de azodicarboxilato de diisopropilo (0,28 ml, 1,42 mmol). Se añadió gota a gota difenilfosforil azida (0,31 ml, 1,42 mmol) durante 5 min. La mezcla se calentó a 45 °C en una atmósfera de N₂ durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 x 10 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (10 ml), y los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/isohexano) seguido de trituración con éter dietílico dio 5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 38 %). LCMS (10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [MH⁺] = 347 en 2,67 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (d, J = 8,5, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,40 (d, J = 1,9, 1H); 7,3 (d, J = 2,0, 1H); 5,35 (s, 1H); 4,21 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 3,13 (d, J = 4,9, 3H).

35

Ejemplo 11: N2-(2-Cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina



5 Una mezcla de N2-(4-bromo-2-cloro-5-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina (50 mg, 0,12 mmol), 1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (68 mg, 0,18 mmol) y Pd(dppf)2Cl2 (10 mg, 0,012 mmol) en dioxano (4 ml) se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 h. Se añadió más cantidad de 1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (68 mg, 0,18 mmol) y Pd(dppf)2Cl2 (10 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se mantuvo a 100 °C durante 24 h más, después de lo cual se añadió más cantidad de 1-metil-5-(tributilestannil)-1H-1,2,3-triazol (68 mg, 0,18 mmol) y Pd(dppf)2Cl2 (10 mg, 0,012 mmol). La mezcla se mantuvo a 100 °C durante 48 h más. La mezcla se enfrió y se concentró a sequedad al vacío, y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica separada se concentró a sequedad al vacío y el residuo se purificó por RP-HPLC; el producto se aisló en forma de un sólido de color crema (22 mg, 44 %). LCMS (ESCI_Formic_MeCN): [MH⁺] = 5 414 en 3,45 min. ¹H RMN δ (DMSO-d₆): 8,58 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,24 (d, J = 5,1, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 2,87 (d, J = 4,4, 3H).

Los compuestos en los Ejemplos anteriores, así como los compuestos adicionales fabricados usando los mismos procedimientos, se muestran en la Tabla 3 a continuación junto con valores de LRRK2 Ki de 10 (micromolar).

20

Tabla 3

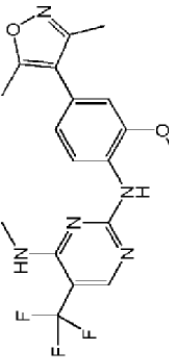
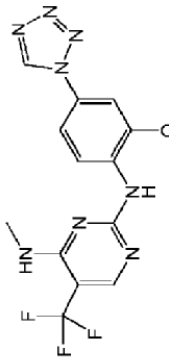
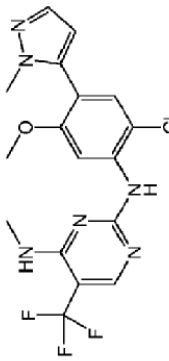
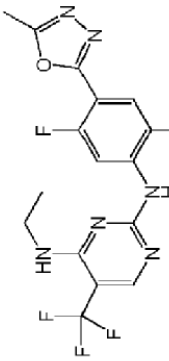
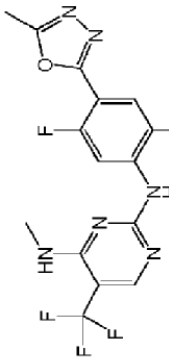
	Estructura	Nombre	RMN	Ki
1		N2-(2-cloro-4-(2H-tetrazol-5-yl)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,003
2		N2-(2-cloro-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-yl)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,007
3		N2-(2-cloro-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-yl)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,018
4		N2-(2-metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,003
5		N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,004

	Estructura	Nombre	RMN	Ki
6		N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,032
7		N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,008
8		N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,33 (d, J = 8,3, 1 H); 8,21 (s, 1 H); 8,10 (s, 1 H); 7,72 (s, 1 H); 7,23 (d, J = 5,2, 1 H); 7,16-7,07 (m, 3 H); 3,95 (s, 3 H); 3,74 (s, 3 H); 2,96 (d, J = 4,3, 3 H).	0,002
9		N2-(4-metoxi-6-(tiazol-5-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	¹ H RMN δ (ppm)(CHCl3-d): 9,65 (1 H, s), 8,9 (1 H, d, J = 2,14 Hz), 8,2 (1 H, d, J = 1,09 Hz), 8,1 (1 H, d, J = 2,14 Hz), 7,75 (1 H, s), 7,55 (1 H, s), 5,27 (1 H, s), 4,1 (3 H, s), 3,2 (3 H, d, J = 4,72 Hz)	
10		5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl3): δ 8,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,75 (s, 1 H); 7,40 (d, J = 1,9 Hz, 1 H); 7,3 (d, 1 H); 5,35 (s, 1 H); 4,21 (s, 3 H); 4,00 (s, 3 H); 3,13 (d, J = 4,9 Hz, 3 H).	0,007

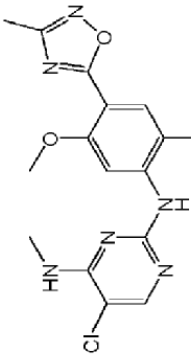
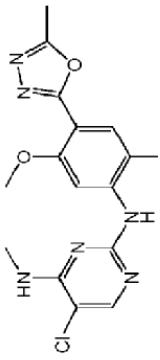
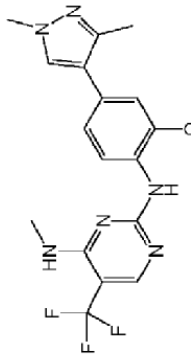
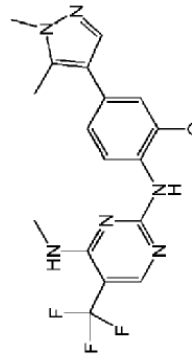
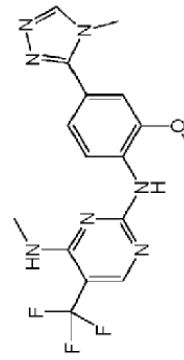
	Estructura	Nombre	RMN	Ki
11		N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	^1H RMN δ (DMSO- d_6): 8,58 (s, 1 H); 8,16 (s, 1 H); 7,98 (s, 1 H); 7,71 (s, 1 H); 7,42 (s, 1 H); 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 3,82 (s, 3 H); 3,76 (s, 3 H); 2,87 (d, J = 4,4 Hz, 3H).	0,004
12		N2-(4-metoxi-6-(tiazol-4-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		
13		N2-(4-metoxi-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		
14		5-cloro-N2-(4-(isoxazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,64 (s, 1 H); 8,59 (d, J = 8,4, 1 H); 8,56 (s, 1 H); 7,95-7,92 (m, 1 H); 7,62 (s, 1 H); 7,12 (dd, J = 8,4, 1,9, 1 H); 6,96 (d, J = 1,9, 1 H); 5,32 (s, 1 H); 3,98 (s, 3 H); 3,14 (d, J = 4,9, 3 H).	0,015
15		5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,65 (d, J = 8,3, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,85 (s, 1 H); 7,70 (s, 1 H); 7,18 (s, 1 H); 7,01 (d, J = 8,9, 1 H); 6,89 (s, 1 H); 5,35 (s, 1 H); 3,96 (s, 3 H); 3,75 (s, 3 H); 3,15 (d, J = 4,9, 3 H).	0,007

	Estructura	Nombre	RMN	Ki
16		5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,61 (d, J = 8,3, 1 H); 7,95 (s, 1 H); 7,62 (s, 1 H); 7,52 (s, 1 H); 7,09 (s, 1 H); 7,01 (dd, J = 8,4, 1,9, 1 H); 6,90 (d, J = 1,9, 1 H); 5,32 (s, 1 H); 3,95 (s, 3 H); 3,69 (s, 3 H); 3,15 (d, J = 4,9, 3 H).	0,002
17		N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,002
18		N2-(2-metoxi-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,68 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 8,20 (s, 1 H); 7,88 (s, 1 H); 7,78 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1 H); 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 5,24 (s, 1 H); 4,39 (s, 3 H); 4,01 (s, 3 H); 3,14 (d, J = 4,7 Hz, 3 H).	0,010
19		N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	^1H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,69 (s, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 8,25 (s, 1 H); 8,04 (s, 1 H); 7,46 (s, 1 H); 7,40-7,30 (m, 2 H); 3,85 (s, 3 H); 3,61 (s, 3 H); 2,95 (d, J = 4,4, 3H).	0,003
20		N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 8,22 (s, 1 H); 7,93 (s, 1 H); 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1 H); 7,28 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1 H); 5,28 (s, 1 H); 4,22 (s, 3 H); 4,01 (s, 3 H); 3,14 (d, J = 4,7 Hz, 3 H).	0,003

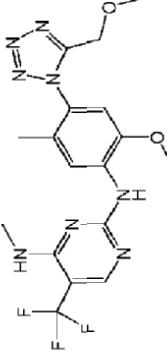
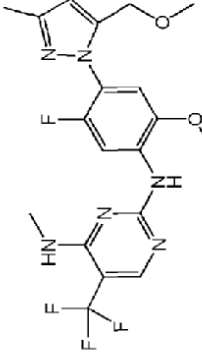
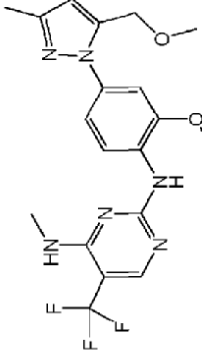
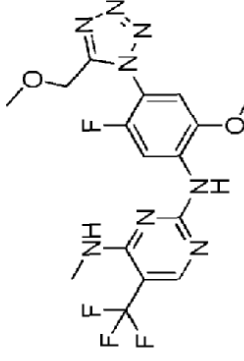
	Estructura	Nombre	RMN	Ki
21		N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO): δ 8,64 (s, 1 H); 8,24 (s, 1 H); 7,96 (s, 1 H); 7,73 (s, 1 H); 7,36 (s, 1 H); 7,29 (d, J = 5,2, 1 H); 6,95 (s, 1 H); 3,83 (s, 3 H); 3,51 (s, 3 H); 2,96 (d, J = 4,2, 3 H).	0,003
22		N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,010
23		5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina		0,003
24		N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,003
25		N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,001

	Estructura	Nombre	RMN	Ki
26		N2-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimi din-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 8,19 (s, 1 H); 7,78 (s, 1 H); 6,87 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1 H); 6,76 (d, J = 1,9 Hz, 1 H); 5,23 (s, 1 H); 3,93 (s, 3 H); 3,13 (d, J = 4,7 Hz, 3 H); 2,42 (s, 3 H); 2,29 (s, 3 H).	0,001
27		N2-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,95 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,14 (d, J = 4,7 Hz, 3H).	0,002
28		N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,005
29		N4-etil-N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,61 (d, J = 13,5, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,94 (s, 1H); 7,47 (d, J = 6,2, 1H); 5,25 (s, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,68-3,60 (m, 2H); 2,64 (s, 3H); 1,35 (t, J = 7,2, 3H).	0,007
30		N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,64 (d, J = 13,4, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,48 (d, J = 6,2, 1H); 5,32 (s, 1H); 3,99 (s, 3H); 3,15 (d, J = 4,7, 3H); 2,64 (s, 3H).	0,012

	Estructura	Nombre	RMN	Ki
31		N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,65 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 5,35 (s, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,15 (d, J = 4,7, 3H); 2,48 (s, 3H).	0,041
32		N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,35 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,81 (d, J = 9,7, 2H); 7,59 (s, 1H); 7,50 (s, 1H); 5,27 (s, 1H); 3,97-3,88 (m, 6H); 3,13 (d, J = 4,7, 3H).	0,011
33		5-cloro-N2-(2-cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,82 (d, J = 8,8, 1H); 8,05 (d, J = 2,0, 1H); 7,98-7,90 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 5,39 (s, 1H); 3,12 (d, J = 4,9, 3H); 2,61 (s, 3H).	0,030
34		5-cloro-N2-(2-cloro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,86 (d, J = 8,8, 1H); 8,15 (d, J = 2,0, 1H); 8,03-7,97 (m, 2H); 7,68 (s, 1H); 5,40 (s, 1H); 3,12 (d, J = 4,9, 3H); 2,46 (s, 3H).	0,08
35		5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,48 (d, J = 8,4, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,09 (dd, J = 8,4, 1,9, 1H); 6,96 (d, J = 1,9, 1H); 5,32-5,20 (m, 1H); 3,94 (d, J = 1,9, 6H); 3,12 (d, J = 4,9, 3H).	0,002

	Estructura	Nombre	RMN	Ki
36		5-cloro-N2-(2-(2-cloro-5-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,66 (s, 1H); 8,08 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 5,43 (d, J = 5,9, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,13 (t, J = 4,9, 3H); 2,47 (s, 3H).	0,044
37		5-cloro-N2-(2-(2-cloro-5-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,64 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 5,42 (s, 1H); 4,01 (s, 3H); 3,14 (d, J = 4,9, 3H); 2,61 (s, 3H).	0,012
38		N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,002
39		N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,003
40		N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,002

	Estructura	Nombre	RMN	Ki
41		4-(2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N,N,1-trimetil-1H-pirazol-5-carboxamida		0,001
42		N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,003
43		N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,002
44		N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,01
45		N2-(2-metoxi-5-metil-4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,001

	Estructura	Nombre	RMN	Ki
46		N2-(2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-il)-5-metilfenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,001
47		N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,005
48		N2-(2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,010
49		N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-2,4-diamina		0,004

Ejemplo 12 Ensayo LabChip de LRRK2 *in vitro*

Este ensayo se usó para determinar la potencia de un compuesto en la inhibición de la actividad de LRRK2 determinando los valores de K_{iapp} , CI_{50} , o del porcentaje de inhibición. En una placa de polipropileno, se incubaron juntos LRRK2, sustrato peptídico marcado de forma fluorescente, ATP y el compuesto de ensayo. Usando un LabChip 3000 (Caliper Life Sciences), después de la reacción, el sustrato se separó por electroforesis capilar en dos poblaciones: fosforilada y no fosforilada. Las cantidades relativas de cada una se cuantificaron por intensidad de fluorescencia. Se determinó la K_i de LRRK2 de acuerdo con la ecuación:

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

Los valores de K_i en la Tabla 3 y en cualquier otra parte en este documento se muestran en μM .

Las condiciones de ensayo y materiales usados fueron los siguientes:

15

Condiciones finales de ensayo:

LRRK2 G2019S en $MgCl_2$ 5 mM:	5,2 nM (Invitrogen n.º de lote 567054A)
LRRK2 G2019S en $MnCl_2$ 1 mM:	11 nM (Invitrogen n.º de lote 567054A)
LRRK2 de tipo silvestre en $MgCl_2$ 5 mM:	15 nM (Invitrogen n.º de lote 500607F)
LRRK2 I2020T en $MgCl_2$ 5 mM:	25 nM (Invitrogen n.º de lote 43594)
Sustrato:	1 μM
ATP:	130 μM
Tiempo de reacción de quinasa:	2 horas
Temperatura:	ambiente
Volumen total:	20 μl
ATPapp Kms:	
G2019S en $MgCl_2$ 5 mM:	130 μM
G2019S en $MnCl_2$ 1 mM:	1 μM
Tipo silvestre en $MgCl_2$ 5 mM:	80 μM
I2020T en $MgCl_2$ 5 mM:	14 μM

Materiales:

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

Quinasa:	LRRK2 G2019S (Invitrogen n.º cat. PV4882). LRRK2 de tipo silvestre (Invitrogen n.º cat. PV4874).
Substrato:	5FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-CONH2
Placa sin unión:	Placas de polipropileno transparente con fondo en V de 384 pocillos (Greiner n.º cat. 781280)
ATP:	ATP 10 mM (Cell Signaling n.º cat. 9804).
Triton X-100:	Triton X-100.
Brij-35:	Brij-35 (Pierce n.º cat. 20150).
Reactivo de recubrimiento n.º 3:	Reactivo de recubrimiento n.º 3 (Caliper).
DMSO:	DMSO (Sigma n.º cat. 34869-100ML)

Tampón de reacción completa: H_2O /Tris 25 mM, pH 8,0/ $MgCl_2$ 25 mM/DTT 2 mM/Triton X-1000 al 0,01 %.

25 Tampón de parada: H_2O /HEPES 100 mM, pH 7,2/Brij-35 al 0,015 %/ reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,2 %/EDTA 20 mM.

Tampón de separación: H_2O /HEPES 100 mM, pH 7,2/Brij-35 al 0,015 % /reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,1 %/reactivo de recubrimiento n.º 8 1:200/EDTA 10 mM/DMSO al 5 %.

30

Preparación de la placa de compuesto:

Para diluciones en serie, se añadieron 34,6 μl de DMSO a las columnas 3-24. Para los controles de ensayo, se añadieron 37,5 μl de DMSO a las columnas 1 y 2 de las filas A y P. a,d y se añadieron 50 μl de G-028831 (estaurosporina) 25 μM a las columnas 1 y 2, fila B. Para las muestras: para empezar a 100 μM , se añadieron 37,5 μl de DMSO a las columnas 1 y 2, después 12,5 μl de compuesto 10 mM; para empezar a 10 μM , se añadieron 75 μl de DMSO a las columnas 1 y 2, después 2 μl de compuesto 10 mM; y para empezar a 1 μM , se añadió compuesto 25 μM (2 μl de compuesto 10 mM + 798 μl de DMSO) a las columnas vacías 1 y 2. Se usó un instrumento Precision para realizar diluciones en serie 1:3,16 ("PLK_BM_serial_halflog").

40

Preparación de ATP:

El ATP se diluyó a 282,1 μM en tampón de quinasa completo (la concentración final fue 130 μM).

5 Preparación total y de blanco:

En tampón de reacción completa, se diluyó el sustrato a 4 μM . Se combinaron volúmenes iguales de tampón de reacción completa y sustrato 4 μM para obtener el blanco. Se combinaron volúmenes iguales de tampón de reacción completa y sustrato 4 μM y a la solución combinada se añadió una concentración de LRRK2 final 2X.

10 Procedimiento de ensayo:

15 A una placa de polipropileno de 50 μl , se añadieron 5 μl por pocillo de tampón/sustrato a mano a los pocillos de blanco. Se usó un Biomek FX para iniciar la reacción de quinasa ("PLK SAR 23 ATP"). Se añadió lo siguiente a los pocillos apropiados:

2 μl de compuesto + 23 μl de ATP;

20 5 μl /pocillo de compuesto/ATP en la placa de ensayo;

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

25 La placa se incubó durante 2 horas en la oscuridad. Se usó Biomek FX para detener la reacción de quinasa ("PLK Stop"), y se añadieron 10 μl /pocillo de solución de parada a la placa de ensayo. Los resultados se leyeron en el LabChip 3000.

Protocolo LabChip 3000:

30 El LabChip 3000 se ejecutó usando la función "CI50 de LRRK2" con los siguientes ajustes de la función:

Presión:	-9,65 kPa (-1,4 psi)
Voltaje corriente abajo:	-500 V
Voltaje corriente arriba:	-2350 V
Tiempo de recogida de tampón posterior a la muestra:	75 segundos
Tiempo de recogida de tampón posterior al colorante:	75 segundos
Tiempo de retardo final:	200 segundos

Ejemplo 13 Ensayo de unión Lanthascreen de LRRK2 *in vitro*

35 Este ensayo se usó para determinar la potencia de un compuesto en inhibir la actividad de LRRK2 determinando los valores de K_{iapp} , CI50 o el porcentaje de inhibición. En placas de pocillos poco profundos, negros proxiplates F de 384 pocillos, se incubaron juntos LRRK2, anticuerpo Eu-anti-GST, indicador de quinasa 236 Alexa Fluor® y compuesto de ensayo.

40 La unión del "indicador" Alexa Fluor® a una quinasa se detectó por la adición de un anticuerpo anti-GST marcado con Eu. La unión del indicador y el anticuerpo a una quinasa provoca un alto grado de FRET, mientras que el desplazamiento del indicador con un inhibidor de quinasa produce una pérdida de FRET.

Las condiciones de ensayos y materiales usados fueron los siguientes:

45

Condiciones de ensayo final:	
GST-LRRK2 G2019S	10 nM
Anticuerpo Eu-anti-GST	2 nM
Indicador de quinasa 236	8,5 nM
Tiempo de reacción de quinasa:	1 hora
Temperatura:	ambiente
Volumen total:	15 μl
DMSO	1 %

Materiales:

50 Proxiplates F de 384 pocillos con pocillos poco profundos, negros, Perkin Elmer n.º cat. 6008260

Quinasa: LRRK2 G2019S	Invitrogen n.º cat. PV4882(LOT 567054A)
Anticuerpo anti-GST marcado con Eu	Invitrogen n.º cat. PV5594
Indicador de quinasa 236 Alexa Fluor®	Invitrogen n.º cat. PV5592

ES 2 592 802 T3

TRIS-HCl	Sigma n.º cat. T3253
EGTA	Sigma n.º cat. E3889
Brij-35:	Sigma n.º cat. B4184(30 % p/v)
DMSO:	Sigma n.º cat. D8418
MgCl ₂	Sigma n.º cat. M9272

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

Preparación de la placa de compuesto:

5 Se diluyen en serie los compuestos de ensayo (solución madre 10 mM) 1:3,6 (20 ul + 43,2 ul) en DMSO al 100 %. Curva de 12 puntos. Se diluye cada concentración 1:33,3 (3 ul + 97 ul) en tampón de reacción. Se estampan 5 ul en la placa de ensayo. Concentración de ensayo máxima final 100 uM.

10 Preparación total y de blanco:

En tampón de reacción, se añadieron 5 ul de DMSO (3 %) a los pocillos total y de blanco y se añadieron 5 ul de anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM) a los pocillos blanco.

15 Procedimiento de ensayo:

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

Manipulación de datos:

25 Se calcula la relación: (665/620)*10000. Se restan los valores medios de fondo de todos los datos puntuales. Se calcula el % de control para cada valor de ensayo. Se representa el % del control frente a la concentración de compuesto. Se calcula el valor de K_i (ecuación de Morrison de ajuste a curva xfit).

Los resultados se expresan como K_i en uM. La ecuación para K_i:

30
$$Y = V_0 * (1 - ((x + K_i * (1 + S/K_m) + Et) / (2 * Et) - (((x + K_i * (1 + S/K_m) + Et)^2 - (4 * Et * x))^{0,5}) / (2 * Et)))$$

Donde Et = 4 nM

kd (indicador) = 8,5 nM

35 concentración de indicador (S) = 8,5 nM.

Ejemplo 14 Modelo animal de enfermedad de Parkinson

40 La enfermedad de Parkinson puede replicarse en ratones y en primates por la administración de 1-metil-4-fenil tetrahidropiridina (MPTP), una neurotoxina dopaminérgica nigroestriada selectiva que produce una pérdida de marcadores terminales de nervios de dopamina (DA) del estriado. Los compuestos de la invención pueden evaluarse para su eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson usando neurodegeneración inducida por MPTP siguiendo en líneas generales el protocolo descrito por Saporito et al., J. Pharmacology (1999) Vol. 288, pág. 421-427.

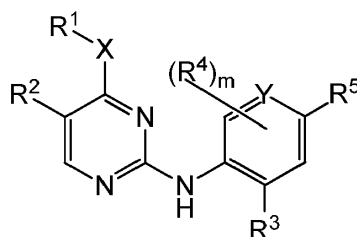
45 En resumen, se disuelve MPTP en PBS a concentraciones de 2-4 mg/ml, y a los ratones (C57 macho que pesan 20-25 g) se les da una inyección subcutánea de 20 a 40 mg/kg. Los compuestos de la invención se solubilizan con hidroxiestearato de polietilenglicol y se disuelven en PBS. A los ratones se les administra 10 ml/kg de solución de compuesto por inyección subcutánea de 4 a 6 horas de la administración de MPTP, y después diariamente durante 7 días. En el día de la última inyección, se sacrifica a los ratones y se bloquean y post-fijan los mesencéfalos en paraformaldehído. Los estriados se diseccionan, se pesan y se almacenan a -70 °C.

55 El estriado así recogido se evalúa para el contenido de dopamina y sus metabolitos ácido dihidroxifenilacético y ácido homovanílico, por HPLC con detección electroquímica como se describe por Sonsalla et al., J.Pharmacol. Exp. Ther. (1987) Vol. 242, pág. 850-857. El estriado también puede evaluarse usando el ensayo de tirosina hidroxilasa de Okunu et al., Anal Biochem (1987) Vol. 129, pág. 405-411 midiendo la evolución de ¹⁴CO₂ asociada con la conversión mediada por tirosina hidroxilasa de tirosina marcada en L-Dopa. El estriado puede evaluarse adicionalmente usando el ensayo de monoamina oxidasa-B descrito por White et al., Life Sci. (1984), Vol. 35, pág. 827-833, y controlando la captación de dopamina como se describe por Saporito et al., (1992) Vol. 260, pág. 1400-1409.

60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



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

m es de 0 a 3;

X es: -NRa-; -O-; o -S(O)r-, en la que r es de 0 a 2 y Ra es hidrógeno o alquilo C1-6;

10 Y es C o N;

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, en la que el grupo amino está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo; alquilsulfonil C1-6-alquilo C1-6; cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con alquilo C1-6; cicloalquil C3-6-alquilo C1-6 en el que la porción cicloalquilo C3-6 está opcionalmente sustituida con alquilo C1-6;

15 tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C1-6; oxetanilo; u oxetan-alquilo C1-6; o R1 y Ra, 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;

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; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranoil-alquilo C1-6; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C1-6;

25 cada uno de R3 y R4 es independientemente: halo; alquilo C1-6; alcoxi C1-6; cicloalquilo C3-6; halo-alquilo C1-6; o halo-alcoxi C1-6; y

R5 es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido una o más veces con R6; y

R6 es: alquilo C1-6; cicloalquilo C3-6; cicloalquil C3-6-alquilo C1-6; halo; halo-alquilo C1-6; alcoxi C1-6; heterocicilo; oxo; o -C(O)-NRbRc, en la que cada uno de Rb y Rc es independientemente hidrógeno o -alquilo C1-6.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -NH- u -O-.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R1 es: alquilo C1-6; cicloalquilo C3-6 opcionalmente sustituido con alquilo C1-6; o cicloalquil C3-6-alquilo C1-6, en el que la porción cicloalquilo C3-6 está opcionalmente sustituida con alquilo C1-6.

35 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R1 es alquilo C1-6.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R2 es: halo; halo-alquilo C1-6; o ciano.

40 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R3 es halo o alcoxi C1-6.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R3 es metoxi.

45 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que m es 0 o 1.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R4 es halo o metoxi.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R5 es: pirazolilo; imidazolilo; oxadiazolilo; tiadiazolilo; triazolilo; o tetrazolilo; cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con R6.

50 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R5 es oxadiazolilo; tiadiazolilo; triazolilo; o tetrazolilo; opcionalmente sustituidos una o más veces con R6.

55 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R5 es: 1-metil-1H-imidazol-2-ilo; 1-metil-1H-imidazol-5-ilo; 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-ilo; 1-metil-1H-pirazol-5-ilo; 1-metil-1H-pirazol-4-ilo; 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo; 1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo; 5-(dimetilaminocarbonil)-1-metil-1H-pirazol-4-ilo; 1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-ilo; 5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-ilo; 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-ilo; 1H-1,2,4-triazol-1-ilo; 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo;

5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo; 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo; 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo; 1H-tetrazol-1-ilo; 2H-tetrazol-5-ilo; 5-metil-1H-tetrazol-1-ilo; o 5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-ilo.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que se selecciona entre el grupo que consiste en N2-(2-cloro-4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(4-metoxi-6-(tiazol-5-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(4-metoxi-6-(tiazol-5-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(4-metoxi-6-(oxazol-2-il)piridin-3-il)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(4-(isoxazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N4-etil-N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-cloro-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-cloro-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, 5-cloro-N2-(2-cloro-5-metoxi-4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N4-metilpirimidina-2,4-diamina, N2-(4-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxifenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 4-(2-fluoro-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-N,N,1-trimetil-1H-pirazol-5-carboxamida, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(1-(oxetan-3-il)-1H-pirazol-4-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-5-metil-4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-il)-5-metilfenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, N2-(2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina y N2-(5-fluoro-2-metoxi-4-(5-(metoximetil)-1H-tetrazol-1-il)fenil)-N4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina.

14. Una composición que comprende:

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

15. Un compuesto de fórmula I de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para un uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad de Parkinson.