(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 628 438**

(51) Int. CI.:

C07D 401/12	(2006.01)	***A61K 31/5377***	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	***A61P 25/16***	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
A61K 31/553	(2006.01)		
A61K 31/538	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2012 PCT/EP2012/073788**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13079505**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2012 E 12791198 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2785709**

(54) Título: **Derivados de aminopirimidina como moduladores de LRRK2**

(30) Prioridad:

29.11.2011 US 201161564759 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.08.2017

(73) Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080, US

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminopirimidina como moduladores de LRRK2

Campo de la invención

La presente 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 la enfermedad de Parkinson.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la enfermedad de Huntington afectan a millones de individuos. La enfermedad de Parkinson es un trastorno crónico y progresivo del sistema motor que aflige aproximadamente a una de cada 1.000 personas, siendo la enfermedad hereditaria de Parkinson la que representa el 5-10 % de todos los pacientes. La enfermedad de Parkinson es causada por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas del cerebro medio, dejando a los pacientes con una capacidad deteriora para dirigir y controlar sus movimientos. Los síntomas de la enfermedad del Parkinson primaria son temblores, rigidez, lentitud de los movimientos y equilibrio deteriorado. Muchos pacientes con enfermedad de Parkinson también experimentan otros síntomas, tales como cambios emocionales, pérdida de memoria, problemas de habla, y trastornos del sueño.

Se ha identificado el gen que codifica la proteína quinasa 2 rica en repeticiones de leucina (LRRK2) en asociación con la enfermedad hereditaria de Parkinson (Paisan-Ruiz *et al*., *Neuron,* vol. 44(4), 2004, págs. 595-600; Zimprich *et al*., *Neuron,* vol. 44(4), 2004, 601-607). Los estudios *in vitro* muestran que la mutación asociada a la enfermedad de Parkinson conduce a una mayor actividad de quinasa LRRK2 y a una tasa de hidrólisis disminuida de GTP en comparación con la de tipo natural (Guo *et al*., *Experimental Cell Research,* vol. 313(16), 2007, págs. 3658-3670. Se han utilizado anticuerpos anti-LRRK2 para marcar cuerpos de Lewy del tronco cerebral asociados a la enfermedad de Parkinson y anticuerpos corticales asociados a la demencia con cuerpos de Lewy, lo que sugiere que LRRK2 puede desempeñar un papel importante en la formación de cuerpos de Lewy y en la patogénesis asociada a 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 una mayor susceptibilidad para la enfermedad de Crohn y susceptibilidad para la lepra (Zhang *et al*., *New England J. Med.* vol. 361 (2009) págs. 2609-2618.

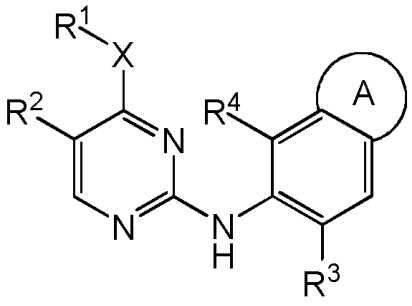
LRRK2 también se ha asociado con la transición de un deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer (documento WO2007/149789); la discinesia inducida por L-dopa (Hurley *et al*., *Eur J. Neurosci.,* vol. 26, 2007, págs. 171-177; los trastornos del SNC asociados a la diferenciación de neuronas progenitoras (Milosevic *et al*., *Neurodegen,* vol. 4, 2009, pág. 25); los cánceres tales cánceres renal, mama, próstata, sanguíneo y pulmonar y la leucemia mielógena aguda (documento WO2011/038572); los carcinomas renales y de tiroides variedad papilar (Looyenga *et al*., www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1012500108); el mieloma múltiple (Chapman *et al*., *Nature,* vol. 471, 2011, págs. 467-472); la esclerosis lateral amiotrófica (Shtilbans *et al*., *Amyotrophic Lateral Sclerosis* "Early Online" 2011, págs. 1-7); la artritis reumatoide (Nakamura *et al*., *DNA Res.* vol. 13(4), 2006, págs. 169-183); y la espondilitis anquilosante (Danoy *et al*., *PLoS Genetics,* vol. 6(12), 2010, e1001195, págs. 1-5).

Se han desvelado inhibidores de aminopirimidina de LRRK2 en el documento WO 2009/127642.

En consecuencia, los compuestos y las composiciones eficaces en la modulación de la actividad de LRRK2 pueden proporcionar un tratamiento para las enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy, para trastornos del SNC, tales como enfermedad de Alzheimer y discinesia inducida por L-dopa, para cánceres, tales como cánceres renal, mama, próstata, sanguíneo, papilar y pulmonar, leucemia mielógena aguda y mieloma múltiple y para enfermedades inflamatorias, tales como lepra, enfermedad de Crohn, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. Particularmente, son necesarios compuestos con afinidad por LRRK2 que sean selectivos de 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 fórmula I:



I;

o sus sales farmacéuticamente aceptables,

en la que:

A es un anillo saturado o insaturado de cinco o seis miembros que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N y S, que se sustituye una vez con R^5, y que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con R^6;

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

R^1 es: alquilo C_{1-6}; alquenilo C_{2-6}; alquinilo C_{2-6}; haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; hidroxialquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-6}; alquilsulfonilo C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6} en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6}; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6}; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6};

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

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

uno de R^3 y R^4 es: halo; alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}; cicloalquiloxi C_{3-6}; haloalquilo C_{1-6}; o haloalcoxi C_{1-6}, y el otro es hidrógeno;

R^5 es oxo; alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}; o -C(O)-NR^{b}R^c en el que R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}, o R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un grupo heterociclilo que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S y que está opcionalmente sustituido una o más veces con R^6; y

cada R^6 es independientemente: alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}; halo; haloalquilo C_{1-6}; hidroxialquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; heterociclilo; oxo; o -C(O)-NR^{b}R^c.

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

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la presente solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Cabe señalar que, como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una" y "el", "la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

"Alquilo" significa el resto hidrocarburo saturado monovalente lineal o ramificado 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 C_1-C_6. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

"Alquenilo" significa 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, p.

ej., etenilo, propenilo y similares.

"Alquinilo" significa 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, p. ej., etinilo, propinilo y similares.

"Alquileno" significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

"Alcoxi" y "alquiloxi", que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto de fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

"Alcoxialquilo" significa un resto de fórmula R^a-O-R^b-, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileno como se define en la presente memoria. Los grupos alcoxialquilo a modo de ejemplo incluyen, como ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

"Alcoxialcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-R' en la que R es alquileno y R' es alcoxi como se define en la presente memoria.

"Alquilcarbonilo" significa un resto de fórmula -C(O)-R, en la que R es alquilo como se define en la presente memoria.

"Alcoxicarbonilo" significa un grupo de fórmula -C(O)-R en la que R es alcoxi como se define en la presente memoria.

"Alquilcarbonilalquilo" significa un grupo de fórmula -R-C(O)-R en la que R es alquileno y R' es alquilo como se define en la presente memoria.

"Alcoxicarbonilalquilo" significa un grupo de fórmula -R-C(O)-R en la que R es alquileno y R' es alcoxi como se define en la presente memoria.

"Alcoxicarbonilalcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-C(O)-R' en la que R es alquileno y R' es alcoxi como se define en la presente memoria.

"Hidroxicarbonilalcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-C(O)-OH en la que R es alquileno como se define en la presente memoria.

"Alquilaminocarbonilalcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-C(O)-NHR' en la que R es alquileno y R' es alquilo como se define en la presente memoria.

"Dialquilaminocarbonilalcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-C(O)-NR'R" en la que R es alquileno y R' y R" son alquilo como se define en la presente memoria.

"Alquilaminoalcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-NHR' en la que R es alquileno y R' es alquilo como se define en la presente memoria.

"Dialquilaminoalcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-NR'R' en la que R es alquileno y R' y R" son alquilo como se define en la presente memoria.

"Alquilsulfonilo" significa un resto de fórmula -SO_2-R, en la que R es alquilo como se define en la presente memoria.

"Alquilsulfonilalquilo significa un resto de fórmula -R'-SO_2-R" en la que R' es alquileno y R" es alquilo como se define en la presente memoria.

"Alquilsulfonilalcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-SO_2-R' en la que R es alquileno y R' es alquilo como se define en la presente memoria.

"Amino" significa un resto de fórmula -NRR' en la que R y R' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo como se define en la presente memoria. "Amino" incluye así "alquilamino" (en el que uno de R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y "dialquilamino" (en el que R y R' son ambos alquilo).

"Aminocarbonilo" significa un grupo de fórmula -C(O)-R en la que R es amino como se define en la presente memoria.

"Alcoxiamino" significa un resto de fórmula -NR-OR' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo como se define en la presente memoria.

"Alquilsulfanilo" significa un resto de fórmula -SR en la que R es alquilo como se define en la presente memoria.

"Aminoalquilo" significa un grupo -R-R' en el que R' es amino y R es alquileno como se define en la presente memoria. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. El resto amino de "aminoalquilo" puede sustituirse 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.

"Aminoalcoxi" significa un grupo -OR-R' en el que R' es amino y R es alquileno como se define en la presente memoria.

"Alquilsulfonilamido" significa un resto de fórmula -NR'SO_2-R en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

"Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" significa un grupo de fórmula -R-O-C(O)-NR'R" en la que R es alquileno y R', R" es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo como se define en la presente memoria.

"Alquinilalcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-R' en la que R es alquileno y R' es alquinilo como se define en la presente memoria.

"Arilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente como se define en la presente memoria. Los ejemplos de restos arilo incluyen, entre otros, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se define en la presente memoria.

"Arilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un radical R^aR^b en el que R^a es un grupo alquileno y R^b es un grupo arilo como se define en la presente memoria; p. ej., fenilalquilos, tales como bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de arilalquilo.

"Arilsulfonilo" significa un grupo de fórmula -SO_2-R en la que R es arilo como se define en la presente memoria.

"Ariloxi" significa un grupo de fórmula -O-R en la que R es arilo como se define en la presente memoria.

"Aralquiloxi" significa un grupo de fórmula -O-R-R" en la que R es alquileno y R' es arilo como se define en la presente memoria.

"Carboxi" o "hidroxicarbonilo", que pueden utilizarse indistintamente, significa un grupo de fórmula -C(O)-OH.

"Cianoalquilo" significa un resto de fórmula -R'-R", en la que R' es alquileno como se define en la presente memoria y R" es ciano o nitrilo.

"Cicloalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo particular está no sustituido o sustituido con alquilo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria. A menos que se defina lo contrario, el cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxi, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluyendo los derivados parcialmente no saturados (cicloalquenilo) de los mismos.

"Cicloalquilalquilo" significa un resto de fórmula -R'-R ", en la que R' es alquileno y R" es cicloalquilo como se define en la presente memoria.

"Cicloalquilalcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-R' en la que R es alquileno y R' es cicloalquilo como se define en la presente memoria.

"Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, los átomos en el anillo restantes son C, entendiendo que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, entre otros, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo,

tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares opcionalmente sustituidos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

"Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" significa un grupo de fórmula -R-R' en la que R es alquileno y R' es heteroarilo como se define en la presente memoria.

"Heteroarilsulfonilo" significa un grupo de fórmula $-SO_2$-R en la que R es heteroarilo como se define en la presente memoria.

"Heteroariloxi" significa un grupo de fórmula -O-R en la que R es heteroarilo como se define en la presente memoria.

"Heteroaralquiloxi" significa un grupo de fórmula -O-R-R" en la que R es alquileno y R' es heteroarilo como se define en la presente memoria.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse indistintamente, se refieren a un sustituyente fluoro, cloro, bromo, o yodo.

"Haloalquilo" significa alquilo como se define en la presente memoria en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado con halógenos idénticos o diferentes. Haloalquilos a modo de ejemplo incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (p. ej., $-CF_3$), y similares.

"Haloalcoxi" significa un resto de fórmula -OR, en la que R es un resto haloalquilo como se define en la presente memoria. Un haloalcoxi a modo de ejemplo es difluorometoxi.

"Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que al menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los átomos del anillo restantes forman un grupo alquileno.

"Heterociclilo" significa un resto saturado monovalente, que consiste en uno a tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen, entre otros, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y similares opcionalmente sustituidos. Tal heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

"Heterociclilalquilo" significa un resto de fórmula -R-R' en la que R es alquileno y R' es heterociclilo como se define en la presente memoria.

"Heterocicliloxi" significa un resto de fórmula -OR en la que R es heterociclilo como se define en la presente memoria.

"Heterociclilalcoxi" significa un resto de fórmula -OR-R' en la que R es alquileno y R' es heterociclilo como se define en la presente memoria.

"Heterociclilsulfonilo" significa un grupo de fórmula $-SO_2$-R en la que R es heterociclilo como se define en la presente memoria.

"Hidroxialcoxi" significa un resto de fórmula -OR en la que R es hidroxialquilo como se define en la presente memoria.

"Hidroxialquilamino" significa un resto de fórmula -NR-R' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo como se define en la presente memoria.

"Hidroxialquilaminoalquilo" significa un resto de fórmula -R-NR'-R" en la que R es alquileno, R' es hidrógeno o alquilo y R" es hidroxialquilo como se define en la presente memoria.

"Hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" significa un grupo de fórmula -R-(CO)-OH, en la que R es alquileno como se define en la presente memoria.

"Hidroxicarbonilalcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-C(O)OH en la que R es alquileno como se define en la presente memoria.

"Hidroxialquiloxicarbonilalquilo" o "hidroxialcoxicarbonilaquilo" significa un grupo de fórmula -R-C(O)-O-R-OH en la que cada R es alquileno y puede ser idéntico o diferente.

"Hidroxialquilo" significa un resto alquilo como se define en la presente memoria, sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres grupos hidroxi, siempre que el mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxi. Los ejemplos representativos incluyen, entre otros, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

"Hidroxicicloalquilo" significa un resto cicloalquilo como se define en la presente memoria en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno del radical cicloalquilo se han reemplazado con un sustituyente hidroxi. Los ejemplos representativos incluyen, entre otros, 2-, 3-, o 4-hidroxiciclohexil y similares.

"Alcoxi hidroxialquilo" e "hidroxi alcoxialquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un alquilo como se define en la presente memoria que se sustituye al menos una vez con hidroxi y al menos una vez con alcoxi. "Alcoxi hidroxialquilo" e "hidroxi alcoxialquilo" abarcan de este modo, por ejemplo, 2-hidroxi-3-metoxi-propan-1-ilo y similares.

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

"Carbamato" significa un grupo de fórmula -O-C(O)-NR'R' en la que R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

"Carboxi" significa un grupo de fórmula -O-C (O)-OH.

"Sulfonamido" significa un grupo de fórmula -SO_2-NR'R" en la que R', R" y R"' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

"Opcionalmente sustituido" cuando se utiliza en asociación con un resto "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo" significa que tal resto puede estar no sustituido (es decir, todas las valencias abiertas están ocupadas por un átomo de hidrógeno) o sustituido con grupos específicos como se relaciona en la presente memoria.

"Grupo saliente" significa el grupo con el significado convencionalmente asociado a él en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, entre otros, halógeno, alcano- o arilensulfoniloxi, tales como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi y similares.

"Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, entre otros, agonista, antagonista y similares, como se define en la presente memoria.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede pero no necesita ocurrir y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no.

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

"Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción que se describen conjuntamente con la misma, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina, y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes utilizados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

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

"Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en la presente memoria y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original.

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

"Grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de manera tal que una reacción química puede llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado convencionalmente asociado a estos en química sintética. Ciertos procesos de la presente invención se basan en los grupos protectores para bloquear átomos de nitrógeno y/u oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones "grupo de protección de amino" y "grupo de protección de nitrógeno" se utilizan indistintamente en la presente memoria y se refieren a aquellos grupos orgánicos que tienen por objeto proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos de protección de nitrógeno a modo de ejemplo incluyen, entre otros, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la materia sabrá cómo elegir un grupo por su facilidad de eliminación y por su capacidad de resistir las reacciones posteriores.

"Solvatos" significan formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es 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 las que el agua retiene su estado molecular como H_2O, siendo tal combinación capaz de formar uno o más hidratos.

"Enfermedad de Parkinson" significa un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que deteriora 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 de los movimientos físicos (bradiquinesia) y pérdida de los movimientos físicos (aquinesia).

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

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase mammalia incluyendo, entre otros, seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como ganado, 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. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, entre otros, aves y similares. El término "sujeto" no denota una edad o sexo particular.

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

Las expresiones "los definidos anteriormente" y "los definidos en la presente memoria" cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones particulares, si las hubiere.

"Tratar" o "tratamiento" de un estado patológico incluye, entre otras cosas, la inhibición del estado patológico, es decir, detener el desarrollo del estado patológico o sus síntomas clínicos, y/o aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión temporal o permanente del estado patológico o sus síntomas clínicos.

Las expresiones "tratar", "poner en contacto" y "reaccionar" cuando se refiere a una reacción química, significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añaden inicialmente, es decir, puede haber uno o más productos intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

"C_{1-6}" en combinación con cualquier otro término de la presente memoria se refiere al intervalo de un carbono a seis carbonos, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 carbonos, "C_{2-6}" se refiere al intervalo de dos carbonos a seis carbonos, es decir, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos, "C_{3-6}" se refiere al intervalo de un carbono a seis carbonos, es decir, 3, 4, 5 o 6 carbonos.

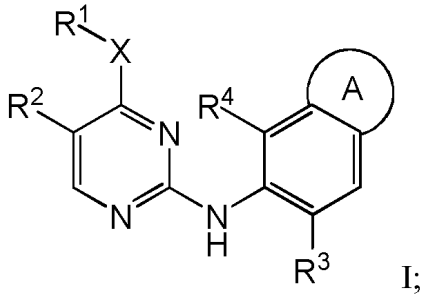
Nomenclatura y estructuras

En general, la nomenclatura y los nombres químicos utilizados en la presente solicitud se basan en ChemBioOffice™ de CambridgeSoft™. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno de las estructuras en la presente memoria indica la presencia de un átomo de hidrógeno a menos que se indique lo contrario. Cuando un anillo de heteroarilo que contiene nitrógeno se muestra con una valencia

abierta en un átomo de nitrógeno, y se muestran variables, tales como R^a, R^b o R^c en el anillo heteroarilo, tales variables pueden estar unidas o adheridas a la valencia abierta del nitrógeno. Cuando existe un centro quiral en una estructura pero no se muestra estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados al centro quiral están abarcados por la estructura. Cuando una estructura que se muestra en la presente memoria puede existir en múltiples formas tautoméricas, todos estos tautómeros están abarcados en la estructura. Los átomos representados en las estructuras de la presente memoria tienen por objeto abarcar todos los isótopos de origen natural de tales átomos. De este modo, por ejemplo, los átomos de hidrógeno representados en la presente memoria tienen por objeto incluir deuterio y tritio y los átomos de carbono tienen por objeto incluir isótopos C^{13} y C^{14}.

Compuestos de la invención

La invención proporciona compuestos de fórmula I:



I;

o sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que:

A es un anillo saturado o insaturado de cinco o seis miembros que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N y S, que se sustituye una vez con R^5, y que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con R^6;

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

R^1 es: alquilo C_{1-6}; alquenilo C_{2-6}; alquinilo C_{2-6}; haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; hidroxialquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-6}; alquilsulfonilo C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6} en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6}; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6}; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6};

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

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

uno de R^3 y R^4 es: halo; alquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}; cicloalquiloxi C_{3-6}; haloalquilo C_{1-6}; o haloalcoxi C_{1-6}, y el otro es hidrógeno;

R^5 es oxo; alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}; o $-C(O)-NR^bR^c$ en el que R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}, o R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un grupo heterociclilo que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S y que está opcionalmente sustituido una o más veces con R^6; y

cada R^6 es independientemente: alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}; halo; haloalquilo C_{1-6}; hidroxialquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; heterociclilo; oxo; o $-C(O)-NR^bR^c$.

Una cierta realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I, en la que
A es un anillo saturado o no saturado de cinco o seis miembros que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N y S, que se sustituye una vez con R^5, y que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con R^6;
X es: -NH-;
R^1 es: alquilo C_{1-6};
R^2 es: halo; ciano; haloalquilo C_{1-6};
uno de R^3 y R^4 es: halo; o alcoxi C_{1-6}; y el otro es hidrógeno;

R^5 es oxo; alquilo C_{1-6}; o -C(O)-NR^bR^c en el que R^b y R^c son cada uno independientemente alquilo C_{1-6}, o R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un grupo heterociclilo que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S y que está opcionalmente sustituido una o más veces con R^6; y cada R^6 es independientemente: alquilo C_{1-6}.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis miembros.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 y R^a junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo u oxazoladinonilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es acetilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, cuando R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilalquilo C_{1-6} o ciclobutilalquilo C_{1-6}, entonces X es -O-.

En ciertas realizaciones de fórmula I, r es 0.

En ciertas realizaciones de fórmula I, r es 2.

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

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

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -$S(O)_n$-.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^a es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^a es alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: alquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-6}; alquilsulfonilo C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; o cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}; o cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6} en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: alquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; aminoalquilo C_{1-6}; alquilsulfonilo C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6}; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: alquilo C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; aminoalquilo-C_{1-6}; o alquilsulfonilo C_{1-6}-alquilo C_{1-6}.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es haloalquilo C_{1-6}.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es aminoalquilo C_{1-6}.

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

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

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es tetrahidrofuranilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6}; oxetanilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es oxetanalquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo o tetrahidrofuranilmetilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo o tetrahidrofuranilmetilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopentilmetilo; metoxietilo; oxetanilo o tetrahidrofuranilmetilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; o isobutilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es metilo o etilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es etilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo o ciclopropiletilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^1 es: ciclopentilo; ciclohexilo o ciclopentilmetilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6}; haloalcoxi C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6} en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6} en el que la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6}; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6}; oxetanilo; u oxetanalquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6}; ciano; alquinilo C_{1-6}; alquenilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; o cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6}; ciano; cicloalquilo C_{3-6}; o cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es: halo; alcoxi C_{1-6}; haloalquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; o cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es: halo; haloalquilo C_{1-6}; o ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es: halo; o haloalquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es halo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es alcoxi C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es haloalcoxi C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es haloalquilo C_{1-6}.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es tetrahidrofuranilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es oxetanilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es oxetanalquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es halo, trifluorometilo o ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es cloro, trifluorometilo o ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es cloro o trifluorometilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es fluoro, cloro o bromo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es cloro.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es fluoro.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es bromo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es trifluorometilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es ciano.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es alquinilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^2 es alquenilo C_{1-6}.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es alquilo C_{1-6};

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es halo.

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

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es halo o alcoxi C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es cicloalquiloxi C_{3-6}.

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

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es halo o metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es fluoro, cloro o metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es fluoro o cloro.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es cloro.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^3 es fluoro.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es alquilo C_{1-6};

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es halo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es alcoxi C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es haloalquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es haloalcoxi C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es halo o metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es fluoro, cloro, metilo o metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es fluoro, cloro o metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es fluoro o cloro.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es cloro.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es fluoro.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^4 es cicloalquiloxi C_{3-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^5 es oxo; alquilo C_{1-6}; o -C(O)-NR^bR^c.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^5 es oxo.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^5 es cicloalquilo C_{3-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^5 es cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^5 es -C(O)-NR^bR^c.

En ciertas realizaciones de fórmula I, cada R^6 es independientemente: alquilo C_{1-6}. hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, heterociclilo, oxo o -C(O)-NR^bR^c.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es cicloalquilo C_{3-6}.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es halo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es haloalquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es hidroxialquilo C_{1-6}.

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

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es heterociclilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es oxo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es -C(O)-NR^bR^c.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman un grupo heterociclilo que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S y que es opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, azepinilo, oxazepinilo o diazepinilo, cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman piperidinilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman piperazinilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman morfolinilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman tiomorfolinilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman pirrolidinilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman azetidinilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman azepinilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman oxazepinilo opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos forman diazepinilo, opcionalmente sustituido una o más veces con R^6.

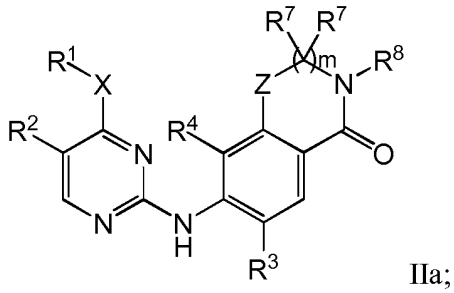
En las realizaciones de la invención en las que R^6 es heterociclilo o contiene un resto heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser azepinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo u oxetanilo.

En las realizaciones de la invención en las que R^6 es heterociclilo o contiene un resto heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, azetidinilo, azepinilo, oxazepinilo o pirrolidinilo.

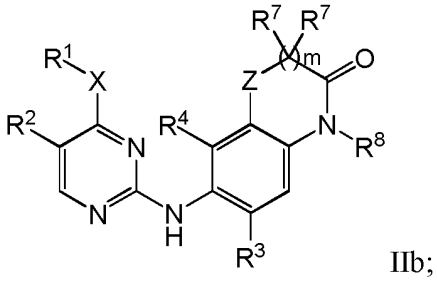
En realizaciones de la invención en las que R^6 es heterociclilo o contiene un resto heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^6 es oxetanilo.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos objeto son de fórmula IIa o IIb:



IIa;



IIb;

en la que:

m es: 0; 1 o 2;

Z es; $-C(R^7)_2$; $-NR^8$- o -O-; o Z está ausente;

cada R^7 es independientemente: hidrógeno; o alquilo C_{1-6}; y

cada R^8 es independientemente: hidrógeno; alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}; halo;

haloalquilo C_{1-6}; hidroxialquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; heterociclilo; o -C(O)-NR^bR^c; y

X, R^1, R^2, R^3, R^4, son como se definen en la presente memoria para la fórmula I.

En ciertas realizaciones, los compuestos son de fórmula IIa.

En ciertas realizaciones, los compuestos son de fórmula IIb.

En ciertas realizaciones de fórmula IIa y IIb, cuando Z está ausente, m es 1 o 2.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, m es 0.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, m es 1.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, m es 2.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, m es 0 o 1.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, m es 1 o 2.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, Z es -$C(R^7)_2$-.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, Z es -NR^8-.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, Z es -O-.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, Z está ausente.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, R^7 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, R^7 es alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula IIa y IIb, cada R^8 es independientemente: alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}; halo; haloalquilo C_{1-6}; hidroxialquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; heterociclilo; o -C(O)-NR^bR^c.

En ciertas realizaciones de fórmula IIa y IIb, cada R^8 es independientemente: alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}; hidroxialquilo C_{1-6}; alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}; oxetanilo; o -C(O)-NR^bR^c.

En ciertas realizaciones de fórmula IIa y IIb, R^8 es alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula IIa y IIb, R^8 es cicloalquilo C_{3-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula IIa y IIb, R^8 es cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, R^8 es halo.

En ciertas realizaciones de fórmula IIa y IIb, R^8 es haloalquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIa y IIb, R^8 es hidroxialquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula IIa y IIb, R^8 es alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de fórmula IIa y IIb, R^8 es heterociclilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IIa y IIb, R^8 es -C(O)-NR^bR^c.

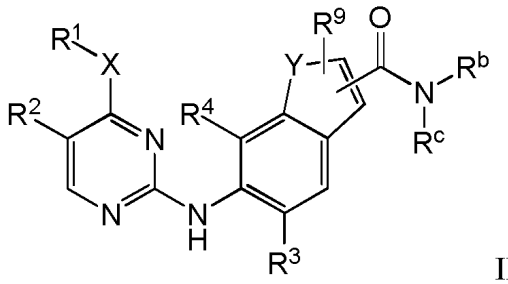
En las realizaciones de la invención en las que R^8 es heterociclilo o contiene un resto heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser azepinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, azetidinilo u oxetanilo.

En las realizaciones de la invención en las que R^8 es heterociclilo o contiene un resto heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo, azetidinilo, azepinilo, oxazepinilo o pirrolidinilo.

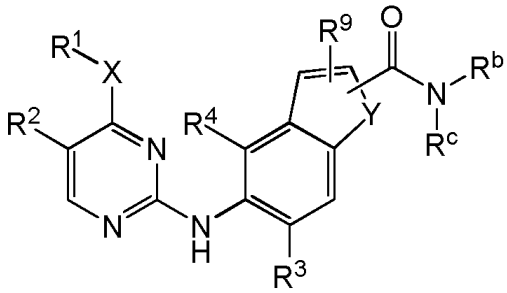
En las realizaciones de la invención en las que R^8 es heterociclilo o contiene un resto heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^8 es oxetanilo.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos objeto son de fórmula IIIa o IIIb:



IIIa;



IIIb;

en las que:

R^9 es: hidrógeno; alquilo C_{1-6}; cicloalquilo C_{3-6}; o cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}; y

X, R^1, R^2, R^3, R^b y R^c son como se definen en la presente memoria para la fórmula I.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos objeto son de fórmula IIIa.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos objeto son de fórmula IIIb.

En ciertas realizaciones de fórmulas IIIa y IIIb, R^9 es: hidrógeno; o alquilo C_{1-6}.

En ciertas realizaciones de la invención, un compuesto de fórmula I se selecciona entre el grupo que consiste en 7-cloro-4-metil-8-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(*2H*)-ona, 5-metoxi-*N,N*-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzofuran-2-carboxamida, 5-cloro-3-metil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-ona, N^2-(6-cloro-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-N^4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 5-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 6-cloro-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidina-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 6-cloro-5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona, 6-cloro-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 2-ciclopropil-4-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 4-metoxi-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 5-cloro-6-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-ona, 5-cloro-6-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-*ona*, 7-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3.4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 7-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona, 2-etil-4-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 2-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 4-metoxi-5-4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetano-3-il)isoindolin-1-ona, 6-metoxi-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, (5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona, 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 5-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxiisoindolin-1-ona, 6-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetano-3-il)isoindolin-1-ona, 5-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-6-metoxi-2-(oxetano-3-il)isoindolin-1-ona, 5-cloro-N,N,1-trimetil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-carboxamida, (5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(piperazin-1-il)metanona, (5-cloro-6-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-Ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona, (5-metoxi-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona, (5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(4-

metilpiperazin-1-il)metanona, (5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona, 4-metoxi-2-metl-5-(4-metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, (5-metoxi-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzofurano-3-il(morfolino)metanona), 5-metoxi-N,N-dimetil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzofuran-3-carboxamida, (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-il(5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona, 7-((5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)-6-metoxi-2,2,4-trimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona, 6-metoxi-2,2,4-trimetil-7-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona, 2-(7-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo y 5-cloro-1,3-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1*H* benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona.

La invención también proporciona compuestos para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección mediada por o asociada de otro modo con el receptor de LRRK2, el método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo 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 discinesia inducida por L-dopa.

La enfermedad puede ser un cáncer o trastorno proliferativo, tal como cánceres renal, mama, próstata, sanguíneo, papilar o pulmonar, leucemia mielógena 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 compuestos para su uso en un método para potenciar la memoria cognitiva, el método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

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

La invención también se refiere a compuestos para su uso en un método para tratar la enfermedad de Parkinson, dicho método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente memoria.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula I como se describe en la presente memoria para un uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, en la que es útil para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

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

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

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden elaborarse por varios métodos representados en los esquemas de reacción sintéticos ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

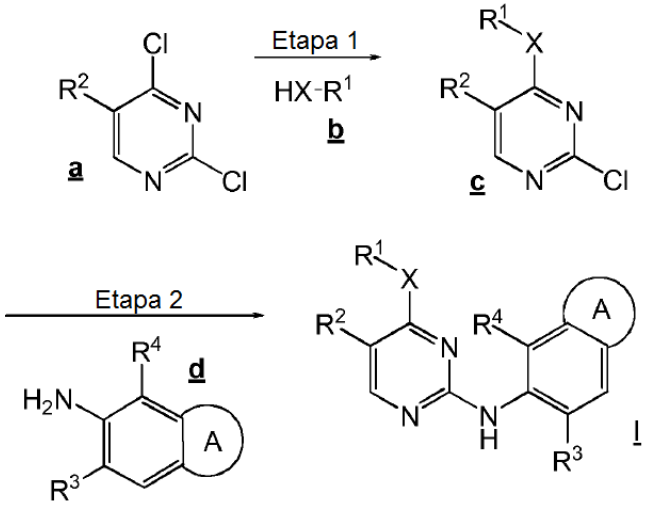
Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están generalmente disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos expuestos en las referencias, tales como en *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis;* Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,* Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y *Organic Reactions,* Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintética son meramente ilustrativos de algunos métodos que pueden sintetizar los compuestos de la presente invención y pueden efectuarse diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintética y se sugerirán a un experto en la materia haciendo referencia a la divulgación contenida en la presente solicitud.

Los materiales de partida y los productos intermedios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo, entre otros, filtración, destilación,

cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria pueden llevarse a cabo en una atmósfera inerte a presión atmosférica a un intervalo de temperatura de reacción de desde aproximadamente -78 ºC a aproximadamente 150 ºC, por ejemplo, de aproximadamente 0 ºC a aproximadamente 125 ºC, o convenientemente a aproximadamente temperatura ambiente (o ambiental), p. ej., aproximadamente 20 ºC.

El esquema A siguiente ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos específicos de fórmula I o fórmula II, en la que X, m, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se definen en la presente memoria.



ESQUEMA A

En la etapa 1 del Esquema A, el compuesto dicloropirimidina a reacciona con el reactivo b para proporcionar el compuesto pirimidina c. La reacción de la etapa 1 puede tener lugar en condiciones de disolvente polar. En realizaciones de la invención en las que X es -O- (es decir, el reactivo b es un alcohol), la reacción de la etapa 1 puede llevarse a cabo en presencia de una base.

En la etapa 2, el compuesto pirimidina c se somete a una reacción con el compuesto anilina d para proporcionar un compuesto 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 HC1. Muchos compuestos anilina d están disponibles comercialmente o pueden prepararse con facilidad a partir de nitrobencenos como se muestra en los Ejemplos a continuación.

Son posibles muchas variaciones del procedimiento del Esquema A y resultarán evidentes a los expertos en la materia. Los detalles específicos para producir compuestos de la invención se describen en los Ejemplos 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, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que desempeñan utilidades similares. Los intervalos de dosificación adecuados son normalmente 1-500 mg al día, por ejemplo 1-100 mg al día, y más preferentemente 1-30 mg al día, dependiendo de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, edad y salud relativa del sujeto, potencia del compuesto utilizado, vía y forma de administración, indicación hacia la que se dirige la administración, y preferencias y experiencia del profesional sanitario involucrado. Un experto en la materia para tratar tales enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y confiando en sus conocimientos personales y a la divulgación de la presente solicitud, de determinar 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 que incluyen aquellas adecuadas para la 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 el oral utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de dolor.

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

Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia variedad 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 el componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, 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 encapsulante. En los polvos, el vehículo es generalmente un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla generalmente con el vehículo que tiene una capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos pueden contener de aproximadamente uno (1) a aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen, entre otros, 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" tiene por objeto incluir la formulación del compuesto activo con el material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está envuelto por un vehículo, que está asociado con él. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas para chupar pueden ser formas sólidas adecuadas para administración oral.

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

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (p. ej., por inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosis unitarias en ampollas, jeringas precargadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o de dosis múltiples 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. Los ejemplos de vehículos oleosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (p. ej., aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (p. ej., oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la constitución antes del uso con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica a la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o agentes gelificantes adecuados. Las lociones

pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión se funde primero, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte entonces en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

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

Los compuestos objeto pueden formularse para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, pipeta o pulverización. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse por el paciente administrándose un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo por medio de una bomba dosificadora de pulverización por atomización.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración mediante aerosoles, de una forma particular, para las vías respiratorias e incluyendo la administración intranasal. El compuesto, tendrá, generalmente, un tamaño reducido de partículas, por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Un tamaño tal de partículas puede obtenerse por medios conocidos en la materia, por ejemplo, por micronización. El principio activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. De una forma conveniente, el aerosol también puede contener un tensioactivo, tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los principios activos pueden proporcionarse en una forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos, p. ej., de gelatina o envases de plástico sellado, a partir de los cuales puede administrarse el polvo por medio de un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de liberación de fármacos transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de administración son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando es crucial el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento. Los compuestos en sistemas de administración transdérmica se incorporan a menudo a un soporte sólido adherente a la piel. El compuesto de interés puede también combinarse con un potenciador de la penetración, p. ej., azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lipidos, p. ej., caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en formas de dosificación unitaria. En tales formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla, o ésta puede ser un número apropiado de cualquiera de éstas en forma envasada.

Otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science y Practice of Pharmacy* 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. 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 mejora de la memoria cognitiva en general en sujetos en necesidad de los mismos.

Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para permitir que los expertos en la materia comprendan con mayor claridad y practiquen la presente invención. No deben considerarse como limitativos del alcance de la invención, sino meramente como ilustrativos y representativos de la misma.

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas incluyendo puntos de fusión (es decir, PF) se expresan en grados Celsius (℃). Se debe apreciar que la rea cción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añaden inicialmente, es decir, puede haber uno o más productos intermedios que se produzcan en la mezcla que conduce finalmente a la formación del producto indicado y/o deseado. Las siguientes abreviaturas pueden utilizarse en las Preparaciones y los Ejemplos.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AcOH ácido acético

AIBN 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)

Atm. Atmósfera

$(BOC)_2O$ di-*terc*-butil dicarbonato

DavePhos 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil

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_2O éter dietílico

EtOH Etanol/alcohol etílico

EtOAc acetato de etilo

HATU metanaminio de hexafluorosfosfato 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio

HBTU hexafluorosfosfato *de O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio

HOBT 1-hidroxibenzotriazol

HPLC cromatografía líquida de alta presión

RP HPLC cromatografía líquida de alta presión en fase inversa

i-PrOH isopropanol/alcohol isopropílico

LCMS cromatografía líquida/espectroscopia de masas

MeOH metanol/alcohol metílico

MO microondas

NBS *N*-bromosuccinimida

NMP 1-metil-2-pirrolidinona

LPC libras por pulgada cuadrada

TA temperatura ambiente

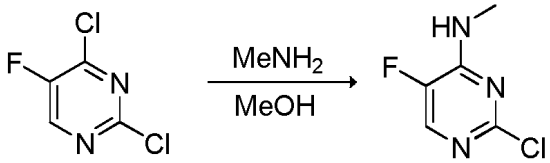
TBDMS *terc*-butildimetilsililo

ATF ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

CCF cromatografía en capa fina

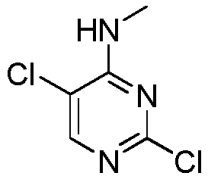
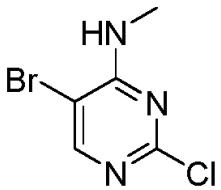
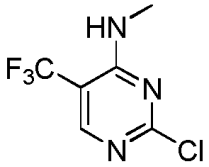
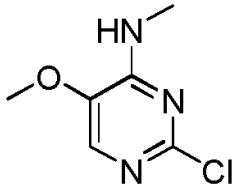
Preparación 1:2-cloro-5-fluoro-N-metilpirimidin-4-amina

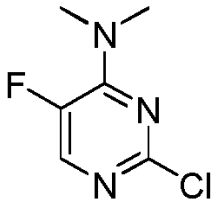
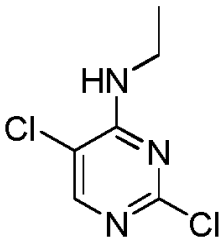
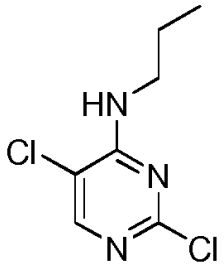
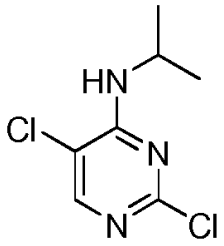
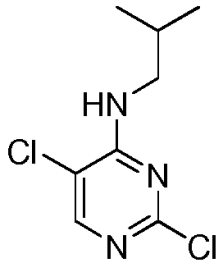
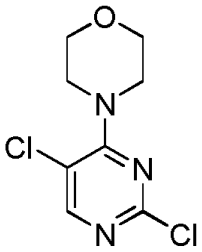
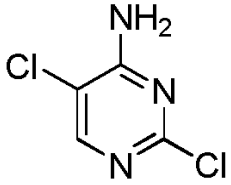


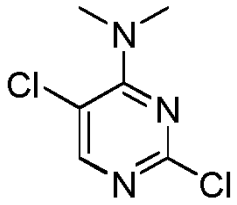
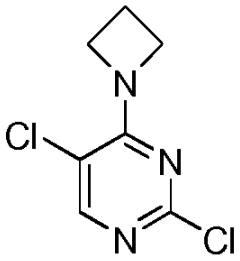
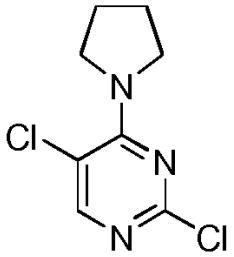
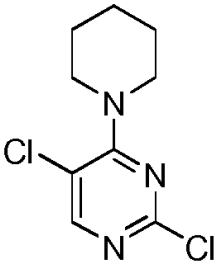
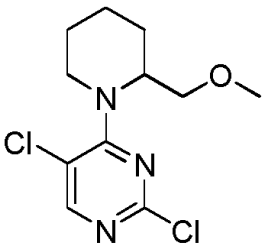
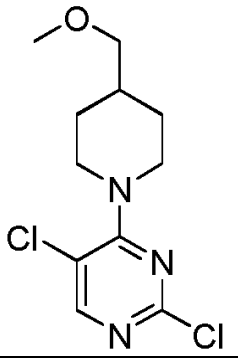
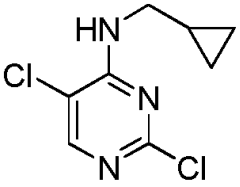
A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se añadieron 9,0 g de 5-fluoro-2,4-dicloro-pirimidina, 40 ml de metanol y 15 ml de metilamina 8 M en etanol. La reacción se calentó (exoterma leve) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante ~30 minutos. Una verificación por CCF (1:1 EtOAc:heptano) y LCMS mostró la reacción completada. La reacción se concentró para dar 9,77 g de material crudo que se purificó en una columna de sílice ejecutada con un gradiente de MeOH de 1 % a 10 % en DCM durante 35 minutos para dar 6,77 g de 2-cloro-5-fluoro-N-metilpirimidin-4-amina pura.

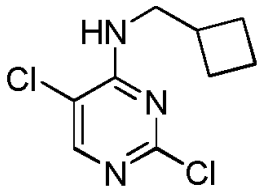
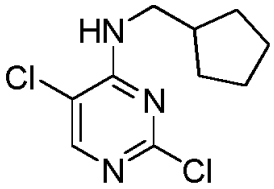
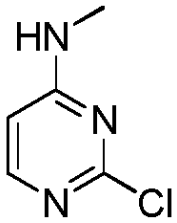
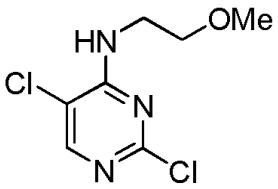
El mismo método se utilizó para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 1 a continuación, utilizando las 2,4-dicloro-pirimidinas sustituidas y aminas apropiadas disponibles en el mercado.

Tabla 1

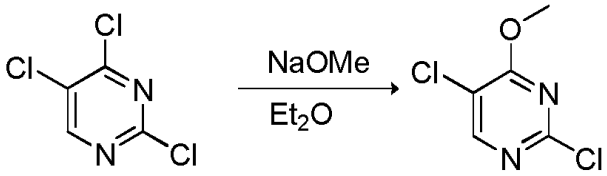
1	2-cloro-5-cloro-N-metilpirimidin-4-amina	
2	2-cloro-5-bromo-N-metilpirimidin-4-amina	
3	2-cloro-5-trifluorometil-N-metilpirimidin-4-amina	
6	2-cloro-5-metoxi-N-metilpirimidin-4-amina	

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-(metoxi-metil)piperidin-1-il)pirimidina	
21	2,5-dicloro-N-(ciclopropilmetil)pirimidina-4-amina	

22	2,5-dicloro-N-(ciclobutilmetil)pirimidina-4-amina	
23	2,5-dicloro-N-(ciclopentilmetil)pirimidina-4-amina	
24	2-cloro-N-metilpirimidina-4-amina	
25	2,5-dicloro-N-(2-metoxietil)pirimidina-4-amina	

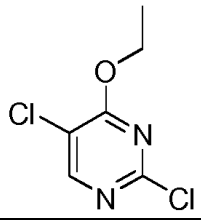
Preparación 2: 2,5-dicloro-4-metoxipirimidina

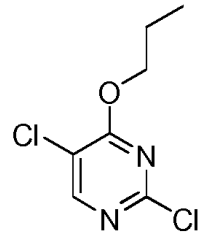
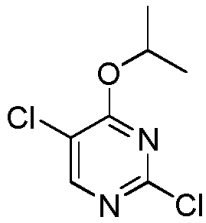
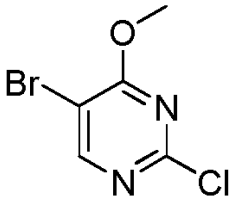
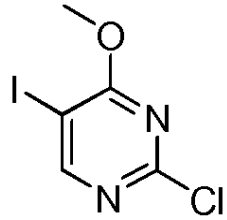


A un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se añadió 1 g de 5-cloro-2,4-dicloro-pirimidina y 15 ml de éter dietílico. La mezcla se enfrió a 0 ºC en un baño de hielo y a continuación se añadió lentamente 1 equivalente de metóxido de sodio en metanol (preparado a partir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

El mismo método se utilizó para elaborar los compuestos que se muestran en la Tabla 2 a continuación, utilizando las, 2,4-dicloro-pirimidinas apropiadamente sustituidas y los alcoholes disponibles comercialmente adecuados.

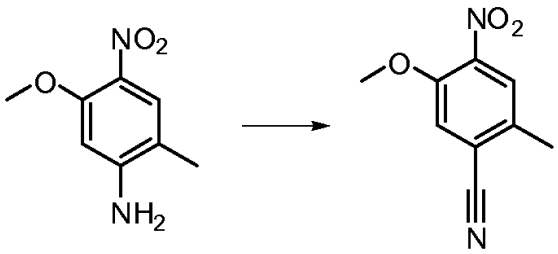
Tabla 2

1	2,5-dicloro-4-etoxipirimidina	

2	2,5-dicloro-4-propoxipirimidina	
3	2,5-dicloro-4-isopropoxipirimidina	
6	5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina	
7	2-cloro-5-yodo-4-metoxipirimidina	

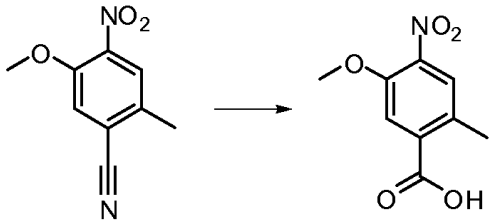
Preparación 3: 5-amino-6-metoxi-2-metilinsoidolin-1-ona

Etapa 1: 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzonitrilo



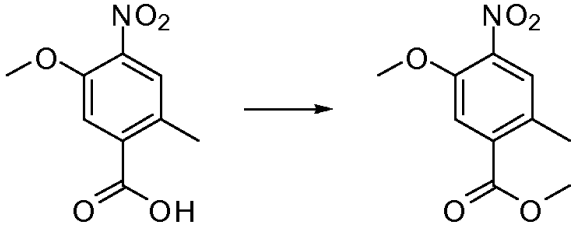
A 5-metoxi-2-metil-4-nitroanilina (4,9 g, 26,8 mmol) en una mezcla de acetona (17,5 ml) y agua (19 ml) a 0 ºC se añadió HC1 conc. (5,6 ml). Una solución de nitrito sódico (2,25 g, 32,6 mmol) en agua (7,5 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó en agitación a 0 ºC durante 30 min. A continuación se añadió la mezcla gota a gota a una mezcla de cianuro de cobre (3,75 g, 42 mmol) y cianuro de sodio (5,5 g, 112 mmol) en agua (25 ml) y EtOAc (12,5 ml). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 2 h y después se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH(ac) 2 M (50 ml) y salmuera (50 ml). La fracción orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se trituró con isohexano y se secó para dar 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (4,62 g, 90 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): $[M]^-$ = 192 a 3,19 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,72 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoico



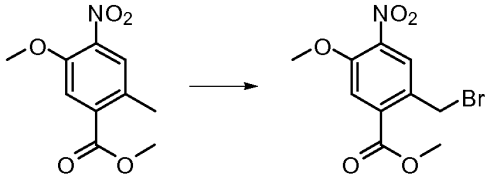
Una mezcla de 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (2 g, 10,4 mmol) en AcOH (20 ml), agua (20 ml) y ácido sulfúrico conc. (20 ml) se calentó a 120 ºC durante 5 h. Se añadieron agua (100 ml) y DCM (100 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío para dar ácido 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoico (1,27 g, 58 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M-H]^-$ = 210 a 3,37 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Etapa 3: 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo



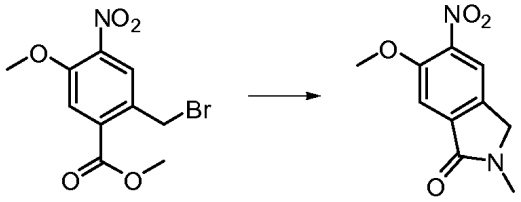
A 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoico (1,27 g, 6 mmol) en metanol (15 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,44 ml, 6 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se dividió entre DCM (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en isohexano) dio 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo (1,11 g, 82 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M + H]^+$ = 226 a 3,92 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(bromometil)-5-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo



Una mezcla de 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo (1,11 g, 5 mmol) y NBS (1,07 g, 6 mmol) en MeCN (20 ml) se desgasificó y después se añadió AIBN (18 mg, 0,11 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 18 h. Se añadieron DCM (50 ml) y agua (50 ml) y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío y la purificación del residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en isohexano) con el fin de eliminar las impurezas de valor basal dio 2-(bromometil)-5-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (477 mg, 31 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): $[M - Br]^-$ = 224 a 3,92 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,92 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,00 (s, 3H).

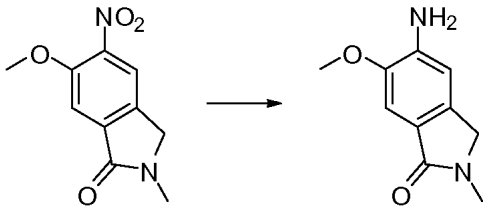
Etapa 5: 6-metoxi-2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona



A 2-(bromometil)-5-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (212 mg, 0,7 mmol) en metanol (6 ml) se añadió Et_3N (0,12 ml, 0,84 mmol) y metilamina en EtOH (0,11 ml, ~8 M en EtOH, 0,84 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 5 h y

después se añadieron EtOAc (30 ml) y $HCl_{(ac)}$ 2 M (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en isohexano, EtOAc-MeOH al 10 % en DCM) dio 6-metoxi-2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona (117 mg, 75 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M + H]^+$ = 223 a 3,02 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,86 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

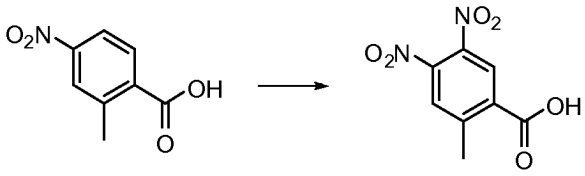
Etapa 6: 5-amino-6-metoxi-2-methylisoindolin-1-ona



A 6-metoxi-2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona (111 mg, 0,5 mmol) en etanol (6 ml) y agua (0,6 ml) se añadió $SnCl_2$•$2H_2O$ (451 mg, 2 mmol) y la mezcla se calentó a 65 ºC durante 5 h. Se añadieron DCM (20 ml) y $NaOH_{(ac)}$ 2 M (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío para dar 5-amino-6-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona (68 mg, 71 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M + H]^+$ = 193 a 2,32 min. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 7,01 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,44 (br s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,02 (s, 3H).

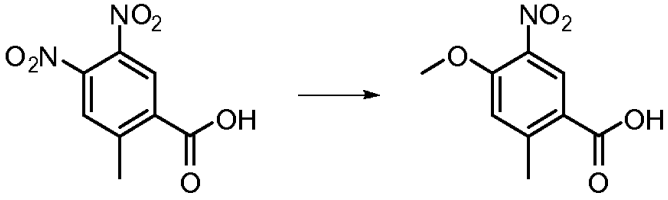
Preparación 4: 6-amino-5-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona

Etapa 1: ácido 2-metil-4,5-dinitrobenzoico



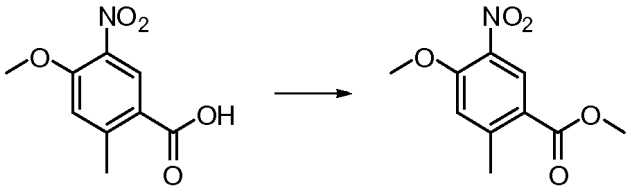
A ácido sulfúrico concentrado (10 ml) a 0 ºC, se añadió ácido nítrico concentrado (10 ml) gota a gota y la mezcla se dejó en agitación a 0 ºC durante 10 min. Se añadió ácido 2-metil-4-nitrobenzoico (1,81 g, 10 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a TA durante 5 d. La mezcla se vertió en agua helada y el sólido se eliminó por filtración y se secó para dar ácido 2-metil-4,5-dinitrobenzoico (1,93 g, 85 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M - H]^-$ = 225 a 3,10 min. RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,53 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 2,71 (s, 3H).

Etapa 2: ácido 4-metoxi-2-metil-5-nitrobenzoico



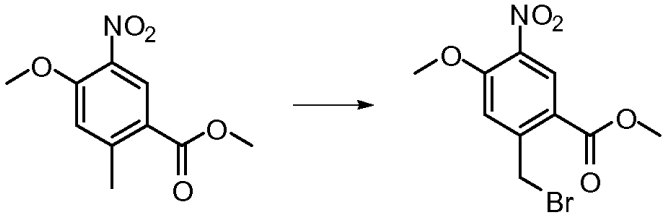
Ácido 2-metil-4,5-dinitrobenzoico (1,93 g, 8,5 mmol) se añadió a KOH (2,38 g, 42,5 mmol) en metanol (50 ml) y la mezcla se calentó a 70 ºC durante 1,5 h. La mezcla se acidificó con $HCl_{(ac)}$ 2 M y el sólido se eliminó por filtración y se secó para dar ácido 4-metoxi-2-metil-5-nitrobenzoico (1,08 g, 60 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M - H]^-$ = 210 a 3,23 min. RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

Etapa 3: 4-metoxi-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo



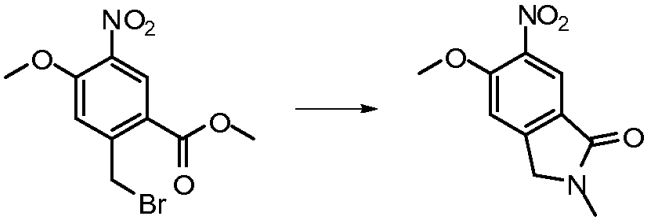
A ácido 4-metoxi-2-metil-5-nitrobenzoico (1,06 g, 5 mmol) en metanol (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,36 ml, 5 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h y después se dejó enfriar. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se dividió entre DCM (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío para dar 4-metoxi-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (998 mg, 89 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): $[M + H]^+$ = 226 a 3,25 min. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,56 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(bromometil)-4-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo



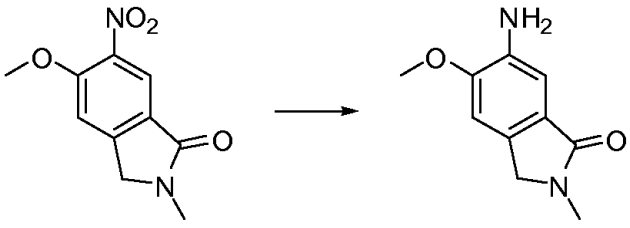
Una mezcla de 4-metoxi-2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (994 mg, 4,41 mmol) y NBS (943 mg, 5,3 mmol) en MeCN (20 ml) se desgasificó y después se añadió AIBN (15 mg, 0,09 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 18 h. Se añadió AIBN adicional (15 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se calentó a 70 ºC durante 24 h. Se añadieron adicionalmente AIBN (15 mg, 0,09 mmol) y NBS (300 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se calentó a 70 ºC durante 24 h. Se añadió adicionalmente AIBN (15 mg, 0,09 mmol) y la mezcla se calentó a 70 ºC durante 24 h. Se añadieron DCM (50 ml) y agua (50 ml) y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío para dar 2-(bromometil)-4-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo crudo que se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación alguna.

Etapa 5: 5-metoxi-2-metil-6-nitroisoindolin-1-ona



A 2-(bromometil)-4-metoxi-5-nitrobenzoato crudo (<4 mmol) en metanol (36 ml) se añadió Et_3N (0,68 ml, 4,8 mmol) y metilamina en EtOH (0,6 ml, ~8 M en EtOH, 4,8 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 5 h y después se añadieron EtOAc (30 ml) y $HCl_{(ac)}$ 2 M (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en isohexano entonces EtOAc-MeOH al 10 % en DCM) dio 5-metoxi-2-metil-6-nitroisoindolin-1-ona impura (487 mg) como un sólido marrón. El material crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional alguna.

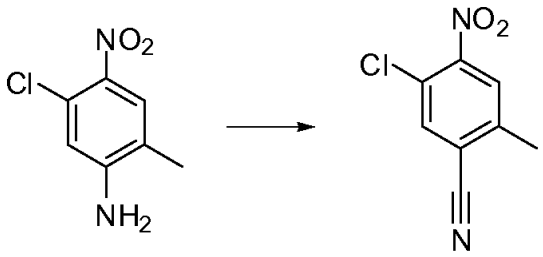
Etapa 6: 6-amino-5-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona



A 5-metoxi-2-metil-6-nitroisoindolin-1-ona cruda (121 mg, 0,54 mmol) en etanol (6 ml) y agua (0,6 ml) se añadió $SnCl_2$•$2H_2O$ (487 mg, 2,16 mmol) y la mezcla se calentó a 65 ºC durante 24 h. Se añadieron DCM (10 ml) y $NaOH_{(ac)}$ 2 M (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío para dar 6-amino-5-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona impura (101 mg, 97 %) como un sólido de color blanquecino. El material crudo se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M + H]^+$ = 193 a 2,00 min.

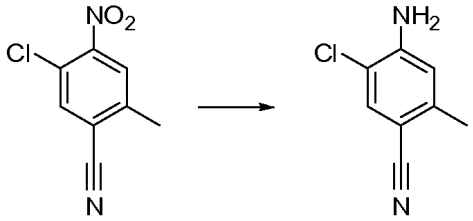
Preparación 5: 5-amino-6-cloro-2-metilisoindolin-1-ona

Etapa 1: 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzonitrilo



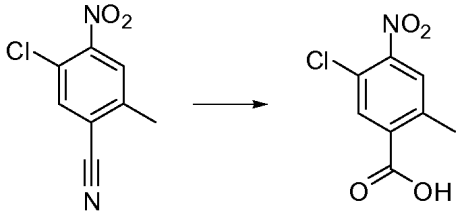
A 5-cloro-2-metil-4-nitroanilina (5 g, 26,8 mmol) en una mezcla de acetona (17,5 ml) y agua (19 ml) a 0 ºC, se añadió HCl conc. (5,6 ml). Una solución de nitrito sódico (2,25 g, 32,6 mmol) en agua (7,5 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se dejó en agitación a 0 ºC durante 30 min. A continuación, se añadió la mezcla gota a gota a una mezcla de cianuro de cobre (3,75 g, 42 mmol) y cianuro de sodio (5,5 g, 112 mmol) en agua (25 ml) y EtOAc (12,5 ml). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 1 h y luego se añadió agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaOH(ac) 2 M (50 ml) y salmuera (50 ml). La fracción orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla 1:1 de éter dietílico:isohexano. El sólido formado se eliminó por filtración y se lavó con isohexano y se secó. Otras fracciones se aislaron a partir del filtrado y se combinaron con la fracción sólida inicial para dar 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (3,22 g, 61 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M + H]^+$ = 197 a 3,97 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).

Etapa 2: 4-Amino-5-cloro-2-metilbenzonitrilo



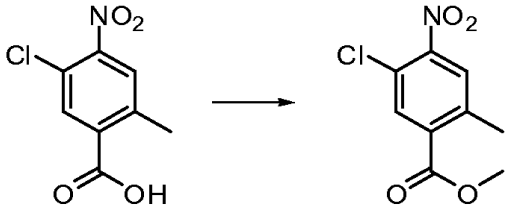
A 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (192 mg, 1 mmol) en etanol (6 ml) y agua (0,6 ml) se añadió $SnCl_2$•$2H_2O$ (903 mg, 4 mmol) y la mezcla se calentó a 65 ºC durante 5 h. Se añadieron DCM (10 ml) y NaOH(ac) 2 M (10 ml), y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío para dar 4-amino-5-cloro-2-metilbenzonitrilo (131 mg, 81 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M + H]^+$ = 163 a 3,37 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,89 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,21 (br s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Etapa 3: 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzonitrilo



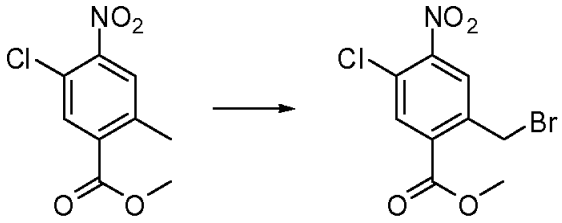
Una mezcla de 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (1 g, 5 mmol) en AcOH (10 ml), agua (10 ml) y ácido sulfúrico conc. (10 ml) se calentó a 120 ºC durante 5 h. Se añadió agua (100 ml) y el sólido se eliminó por filtración y se secó para dar ácido 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzoico (905 mg, 84 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): $[M - H]^-$ = 214 a 2,12 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

Etapa 4: 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo



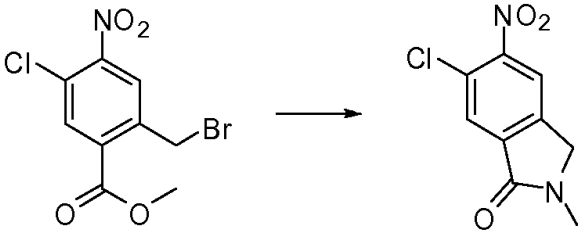
A ácido 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzoico (900 mg, 4,15 mmol) en metanol (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,3 ml, 4,15 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h y después se dejó enfriar. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se dividió entre DCM (20 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío para dar 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo (880 mg, 92 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M + H]^+$ = 230 a 4,25 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,64 (s, 3H).

Etapa 5: 2-(bromometil)-5-cloro-4-nitrobenzoato de metilo



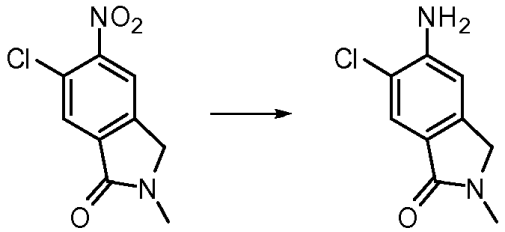
Una mezcla de 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo (862 mg, 4 mmol) y NBS (854 mg, 4,8 mmol) en MeCN (16 ml) se desgasificó y después se añadió AIBN (14 mg, 0,08 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se dividió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en isohexano) con el fin de eliminar las impurezas de valor basal dio 2-(bromometil)-5-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (1,09 g, 89 %) como un aceite de color marrón. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,14 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

Etapa 6: 6-cloro-2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona



A 2-(bromometil)-5-cloro-4-nitrobenzoato de metilo (617 mg, 2 mmol) en metanol (18 ml) se añadió Et_3N (0,34 ml, 2,4 mmol) y metilamina en EtOH (0,3 ml, ~8 M en EtOH, 2,4 mmol). La mezcla se calentó a 70 ºC durante 3 h y después se añadieron EtOAc (30 ml) y $HCl_{(ac)}$ 2 M (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol al 0-10 % en DCM) dio 6-cloro-2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona (347 mg, 77 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): $[M + H]^+$ = 227 a 2,89 min. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,00 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,24 (s, 3H).

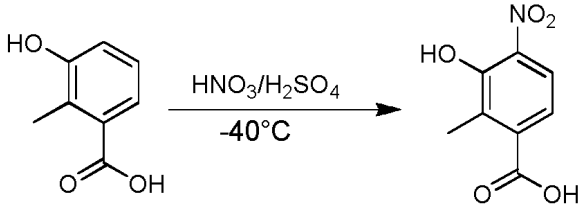
Etapa 7: 5-amino-6-cloro-2-metilisoindolin-1-ona



A 6-cloro-2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona (340 mg, 1,5 mmol) en etanol (9 ml) y agua (0,9 ml) se añadió $SnCl_2$•$2H_2O$ (1,35 g, 6 mmol) y la mezcla se calentó a 65 ºC durante 5 h. Se añadieron DCM (20 ml) y NaOH(ac) 2 M (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío para dar 5-amino-6-cloro-2-metilisoindolin-1-ona (251 mg, 85 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): $[M + H]^+$ = 197 a 2,31 min. RMN ^{1}H (400 MHz, d6-DMSO): δ 7,45 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,99 (br s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,01 (s, 3H).

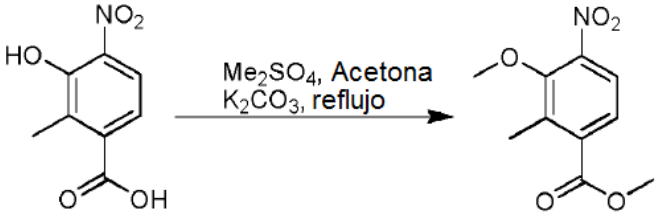
Preparación 6: 5-amino-4-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona

Etapa 1: ácido 3-hidroxi-2-metil-4-nitrobenzoico



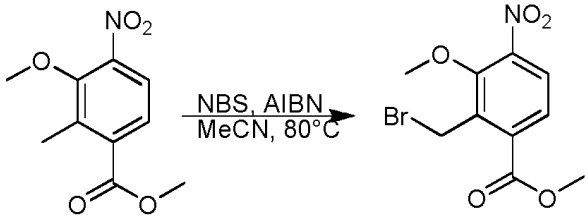
A una solución de ácido 3-hidroxi-2-metilbenzoico (5,00 g, 25,3 mmol) en H_2SO_4 concentrado (98 %, 10 ml) se añadió HNO_3 concentrado (63 %, 10 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a -40 ºC durante 10 min. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo por EA (3 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. A continuación, el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar ácido 3-hidroxi-2-metil-4-nitrobenzoico como un sólido amarillo, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 3-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo



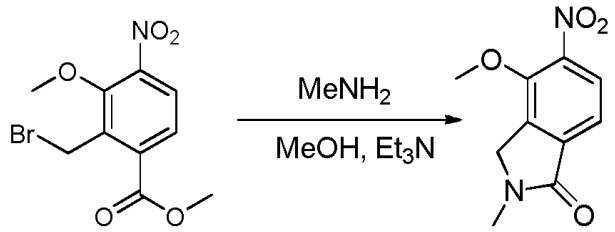
A una solución del ácido 3-hidroxi-2-metil-4-nitrobenzoico crudo en acetona (300 ml) se añadió K_2CO_3 (15,8 g, 115 mmol) y Me_2SO_4 (8,7 g, 69 mmol). La mezcla se calentó a reflujo a 60 ºC durante 2 h. Después de que el disolvente se evaporara al vacío, el residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice (eluyéndose con PE/EA = 10:1) para proporcionar 3-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo como un sólido amarillento (2,7 g, 33 % de rendimiento, dos etapas). m/z (ES + APCI)$^+$: $[M + H]^+$ 226,1.

Etapa 3: 2-(bromometil)-3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo



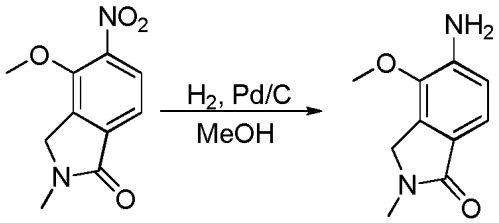
A una solución de 3-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoato de metilo (800 mg, 3,6 mmol) en CH_3CN (10 ml) se añadieron NBS (770 mg, 4,3 mmol) y AIBN (12 mg, 0,072 mmol) bajo la protección de N_2. La mezcla se calentó a reflujo a 80 ºC durante toda la noche. Después de que el disolvente se evaporara al vacío, el residuo resultante se purificó en columna de gel de sílice (eluyéndose con PE/EA = 15:1) para proporcionar 2-(bromometil)-3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo como un aceite amarillo (910 mg, rendimiento del 84 %). m/z (ES + APCI)$^+$: $[M-Br]^+$ 224,1.

Etapa 4: 4-metoxi-2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona



A una solución de 2-(bromometil)-3-metoxi-4-nitrobenzoato de metilo (300 mg, 1,0 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Et_3N (120 mg, 1,2 mmol) y CH_3NH_2 (1,0 ml, 4 M en MeOH). La solución se agitó a 70 ºC durante 4 h. El disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (eluyéndose con PE/EA = 10:1) para proporcionar 4-metoxi-2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona como un sólido amarillo (110 mg, rendimiento del 50 %). m/z (ES + APCI)$^+$: $[M + H]^+$ 223,1.

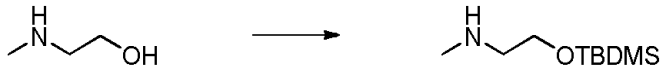
Etapa 5: 5-amino-4-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona



A una solución de 4-metoxi-2-metil-5-nitroisoindolin-1-ona (155 mg, 0,7 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd/C (60 mg). La mezcla se agitó a 50 ºC bajo H_2 durante 6 h. La suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-amino-4-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona (70 mg, rendimiento del 52 %). m/z (ES + APCI)$^+$: $[M+H]^+$ 193,1.

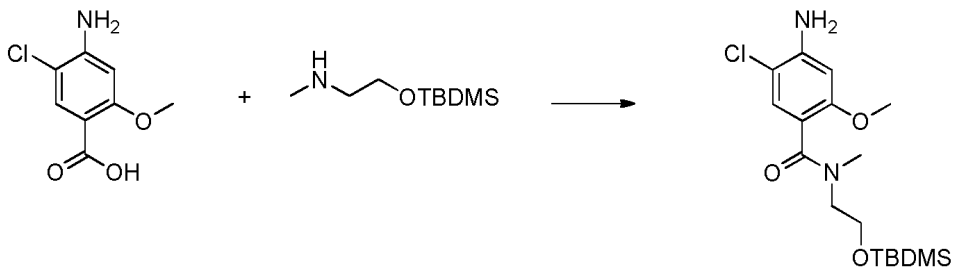
Ejemplo 1: 7-cloro-4-metil-8-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5 (2*H*)-ona

Etapa 1: 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-metiletanamina



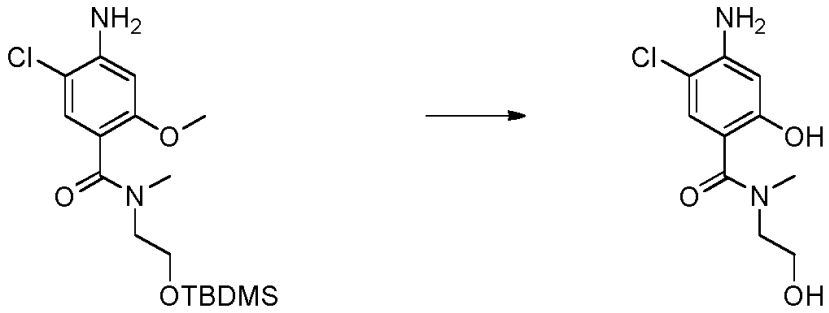
Se añadió una solución de *terc*-butildimetilclorosilano (4,2 g, 27,9 mmol) en diclorometano (10 ml) gota a gota durante 3 min a una solución agitada de 2-(metilamino)etanol (2,0 g, 26,6 mmol) e imidazol en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y después las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro (5,10 g, 95 %). Esto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 4-amino-*N*-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-cloro-2-metoxi-*N*-metilbenzamida



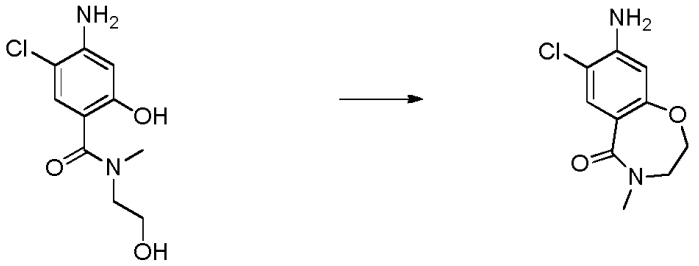
Ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (3,0 g, 14,9 mmol), DIPEA (3,84 g, 29,8 mmol) y HATU (6,80 g, 17,9 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 20 min en diclorometano (180 ml). Se añadió 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-metiletanamina (3,12 g, 16,4 mmol), después la reacción se agitó durante 1 h después de lo cual el análisis por LCMS indicó que la reacción era completa. El diclorometano se eliminó y el residuo resultante se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el residuo resultante se trituró con acetato de etilo-éter de petróleo (1:1). El sólido se recogió por filtración y se desechó. El sobrenadante se retuvo y se concentró para proporcionar un producto crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa (2,0 g, 36 %).

Etapa 3: 4-amino-5-cloro-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida



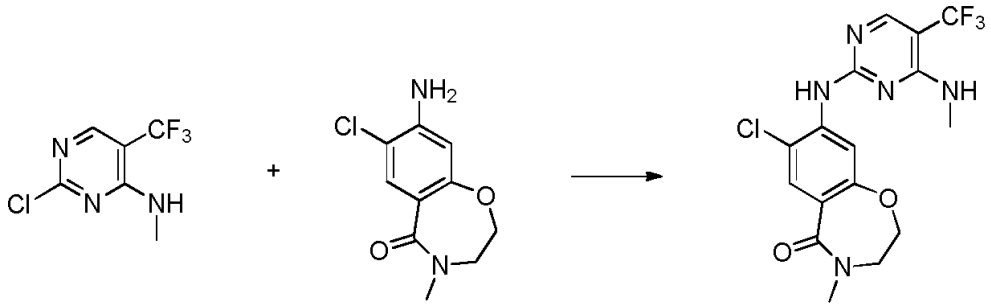
Se agitó 4-amino-*N*-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-5-cloro-2-metoxi-*N*-metilbenzamida (2,0 g, 5,3 mmol) en diclorometano (100 ml) a -10 ºC en una atmósfera de nitrógeno y una solución 1 M de tricloruro de boro en diclorometano (10,68 ml, 10,7 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después se dejó en agitación a esta temperatura durante 18 h. La reacción se enfrió a -10 ºC y 1 equivalente adicional de solución de tricloruro de boro se añadió gota a gota, a continuación, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo de análisis por LCMS indicó que la reacción era completa. La reacción se enfrió en un baño de hielo y metanol (20 ml) se añadió gota a gota a la reacción seguido de solución de amoniaco metanólico 7 N (17 ml) y después una porción adicional de MeOH (~80 ml) hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo resultante se agitó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 ml) durante 30 min y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y después se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar una goma verde (1,00 g, 77 %). Este material se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: 8-amino-7-cloro-4-metil-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5 (2H)-ona



4-amino-5-cloro-2-hidroxi-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida (300 mg, 1,22 mmol) se agitó en diclorometano a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno y luego se añadieron TEA (247 mg, 2,4 mmol), trifenilfosfina (320 mg, 1,2 mmol) y DEAD (212 mg, 1,2 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 1 h a 0 ºC, después de lo cual LCMS indicó la formación de un pico acorde con el material diana. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y la goma resultante se disolvió en diclorometano y después se pasó a través de un cartucho de 20 g SCX-2. El cartucho se lavó con diclorometano-metanol al 10 % y las fracciones se recogieron en matraces de 100 ml. CCF indicó que las fracciones no eran idénticas en la composición que fue verificada por LCMS. La fracción más pura se concentró para proporcionar el material diana (18 mg, 5 %).

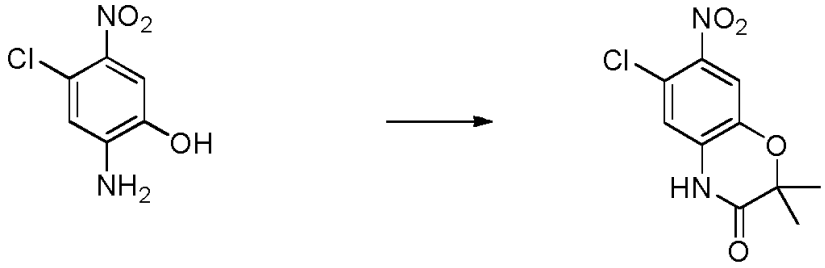
Etapa 5: 7-cloro-4-metil-8-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2H)-ona



Una mezcla de 2-cloro-*N*-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (0,5 g, 2,36 mmol), 8-amino-7-cloro-4-metil-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2*H*)-ona (0,38 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0,49 g, 2,6 mmol) en dioxano (10 ml) se calentó a 100 ºC 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 y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/isohexano al 20-100 %) dio 7-cloro-4-metil-8-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(2H)-ona como un sólido blanco (10 mg, 28 %). LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH^+] = 402 a 3,04 min. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, CDCl3): 8,41 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,77-7,67 (1H, m), 5,29 (1H, s), 4,47-4,39 (2H, m), 3,61-3,51 (2H, m), 3,21-3,18 (3H, m), 3,20-3,7 (3H, m).

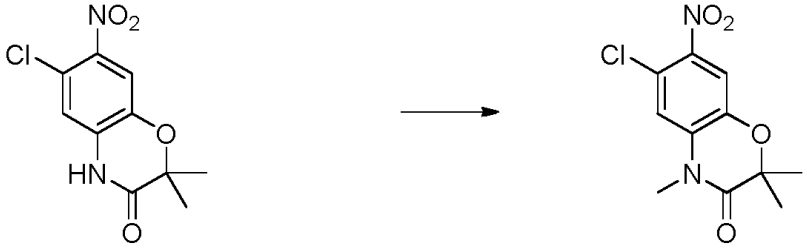
Ejemplo 2: 7-((5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)-6-metoxi-2,2,4-trimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

Etapa 1: 6-cloro-2,2-dimetil-7-nitro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona



A una suspensión de fluoruro de potasio anhidro (4,71 g, 81 mmol) en DMF (40 ml) se añadió 2-amino-5-nitrofenol (5,00 g, 26,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la suspensión se añadió una solución de etil-α-bromoisobutirato (6,33 g, 32,5 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota durante un periodo de 20 min. La mezcla se agitó a 60 ºC durante 20 h. La reacción se dejó enfriar, después se añadió agua (150 ml) y después el acuoso se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con HCl acuoso 2 M (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y después se pasó a través de un cartucho de separación de fases. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se suspendió en acetato de etilo. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo para proporcionar un sólido amarillo pálido (2,29 g, 34 %) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

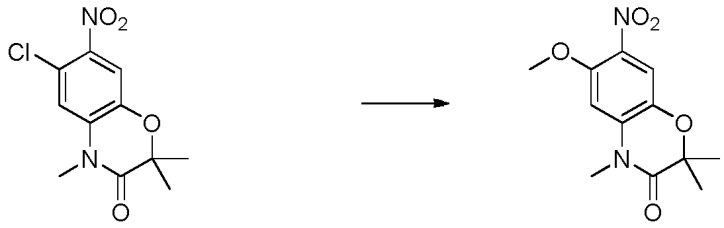
Etapa 2: 6-cloro-2,2,4-trimetil-7-nitro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona



6-cloro-2,2-dimetil-7-nitro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (2,29 g, 8,9 mmol) se agitó en DMF a 0 ºC a atmósfera de nitrógeno y después se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite) (392 mg, 9,79 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió yodometano (1,89 g, 13,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El análisis por LCMS indicó que la reacción era completa. Se añadió agua (10 ml) cuidadosamente, a continuación DMF se eliminó a presión reducida. El residuo se dividió

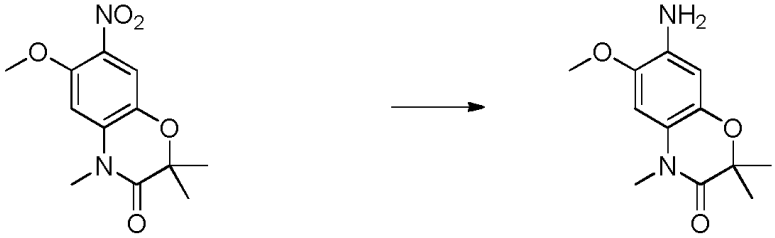
entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron luego se pasaron a través de un cartucho de separación de fases. Los disolventes se evaporaron para proporcionar un sólido naranja (2,4 g, cuant.) que llevó la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 6-metoxi-2,2,4-trimetil-7-nitro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona



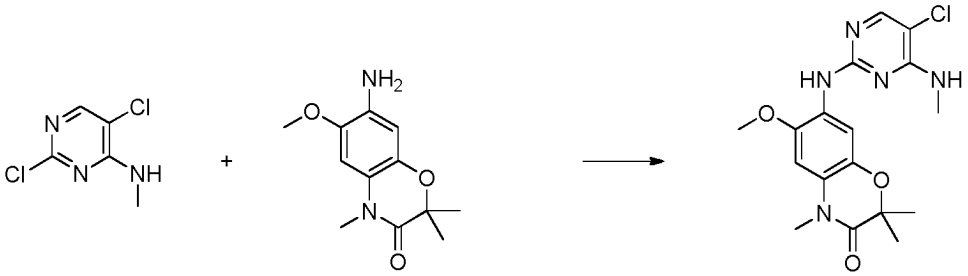
Tolueno-metanol (4:1) (50 ml) se desgasificó, a continuación carbonato de cesio (2,85 g, 7,4 ml) se añadió seguido de *rac*-2-(di-*terc*-butilfosfina)1,1'-binaftilo (44 mg, 0,11 mmol) y 6-cloro-2,2-dimetil-7-nitro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (1,0 g, 3,7 mmol) con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (20 mg, 0,074 mmol) y después la reacción se calentó a 75 ºC durante 18 h con agitación bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó enfriar, a continuación, se añadió una alícuota adicional de acetato de paladio (II) y la reacción se calentó a 75 ºC durante 18 h para completar la conversión. La reacción se dejó enfriar, se añadió agua (100 ml), después el conjunto se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron para proporcionar un sólido marrón (~800 mg). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/isohexano al 0-100 %) dio 6-metoxi-2,2,4-trimetil-7-nitro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3 (4*H*)-ona (0,47 g, 48 %).

Etapa 4: 7-amino-6-metoxi-2,2,4-trimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona



6-metoxi-2,2,4-trimetil-7-nitro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (250 mg, 0,94 mmol) se agitó en etanol (15 ml) después se añadió cloruro de estaño (II). La reacción se calentó a 80 ºC con agitación durante 2 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se suspendió con solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron para proporcionar un sólido cristalino marrón (220 mg, 99 %) que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: 7-((5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)-6-metoxi-2,2,4-trimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona

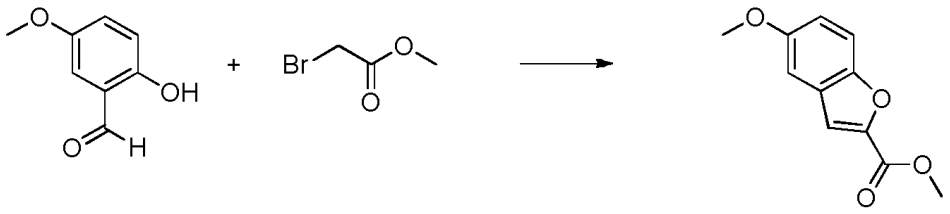


Una mezcla de 2,5-dicloro-N-metilpirimidin-4-amina (1 mmol), 7-amino-6-metoxi-2,2,4-trimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (222 mg, 0,94 mmol), carbonato de cesio (0,65 g, 2 mmol), Xantphos (17 mg, 0,03 mmol) y Pd2(dba)3 (5 mg, 0,02 mmol) en dioxano (3 ml) se sometieron a ultrasonidos en un baño ultrasónico durante 1 min. Después, la mezcla se desgasificó bajo una corriente de nitrógeno durante 5 min. El tubo se selló y la reacción se calentó a 100 ºC 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 y los extractos acuosos combinados se lavaron adicionalmente con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación del residuo por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/isohexano al 0-100 %) dio 7-((5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)-6-metoxi-2,2, 4-trimetil-2*H*-

benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona (30 mg, 15 %). LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH^+] = 378 a 2,77 min. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, d6-DMSO): 8,05 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 5,2), 6,85 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,66 (3H, s), 2,91 (3H, d, J = 4,6), 1,41 (6H, s).

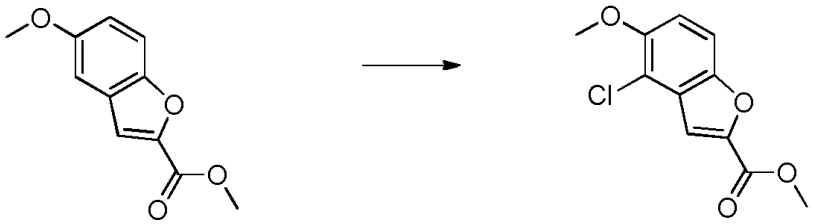
Ejemplo 3: 5-metoxi-*N*,*N*-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzofuran-2-carboxamida

Etapa 1: 5-metoxibenzofuran-2-carboxilato de metilo



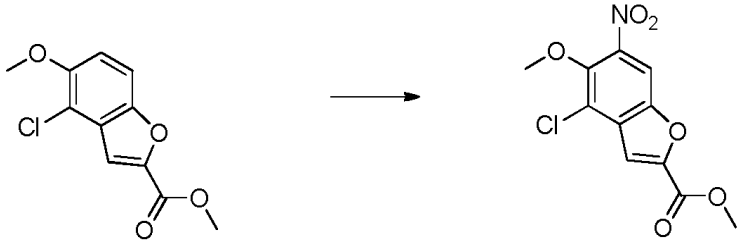
2-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (10 g, 65,8 mmol) se agitó en DMF (90 ml) con carbonato de potasio (23 g, 0,17 mol) en atmósfera de nitrógeno, y luego se añadió bromoacetato de metilo gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se calentó entonces a 80 ºC durante 18 h. La reacción se dejó enfriar y después se vertió en agua helada (200 ml) y la suspensión resultante de color marrón se dejó en agitación durante 30 min. Después de este tiempo, el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó para proporcionar (5,22 g, 39 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 4-cloro-5-metoxibenzofuran-2-carboxilato de metilo



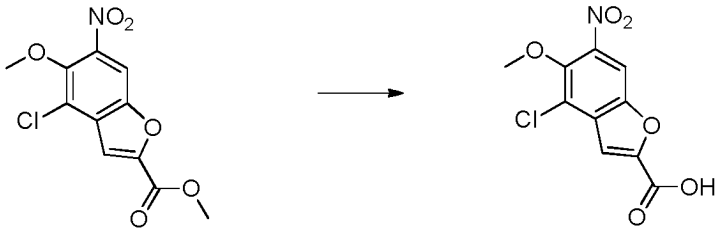
5-metoxibenzofuran-2-carboxilato de metilo (5,22 g, 25,3 mmol) se disolvió en diclorometano, y se añadió cloruro de sulfurilo (3,76 g, 27,9 mmol) a dicha tasa para mantener una temperatura de 20 ºC. Después de agitar durante 5 h, la solución se administró por goteo lentamente en agua helada (70 ml). Después, la fase orgánica se lavó con agua, $NaHCO_3$ acuoso saturado y de nuevo con agua. Las capas se separaron y la porción orgánica se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se evaporó para proporcionar un sólido (5,81 g), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 4-cloro-5-metoxi-6-nitro-benzofurano-2-carboxilato de metilo



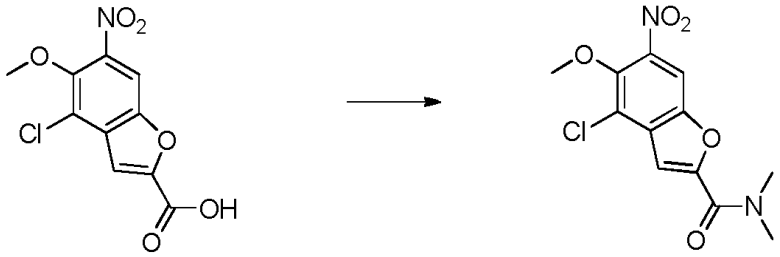
4-cloro-5-metoxibenzofuran-2-carboxilato de metilo se disolvió en ácido sulfúrico conc. (58 ml) con agitación en un baño helado, luego se añadió ácido nítrico conc. gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 5 ºC. La reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se añadió a agua helada (500 ml) durante 2 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua hasta neutralidad. El sólido se secó para proporcionar 4-cloro-5-metoxi-6-nitro-benzofurano-2-carboxilato de metilo (6,3 g, 91 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: ácido 4-cloro-5-metoxi-6-nitro-benzofurano-2-carboxílico



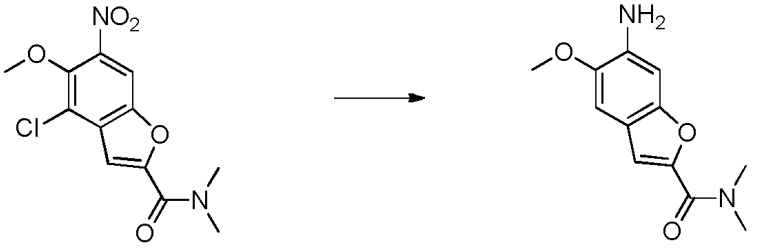
Se añadió hidróxido de litio (0,9 g, 21,0 mmol) a una suspensión agitada de 4-cloro-5-metoxi-6-nitro-benzofurano-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 7,0 mmol) en metanol-agua (3:1) (40 ml). La reacción se dejó agitar durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua y se lavó con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso 2 M y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron para proporcionar un sólido blanco (1,17 g, 61 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: 4-cloro-5-metoxi-*N,N*-dimetil-6-nitrobenzofurano-2-carboxamida



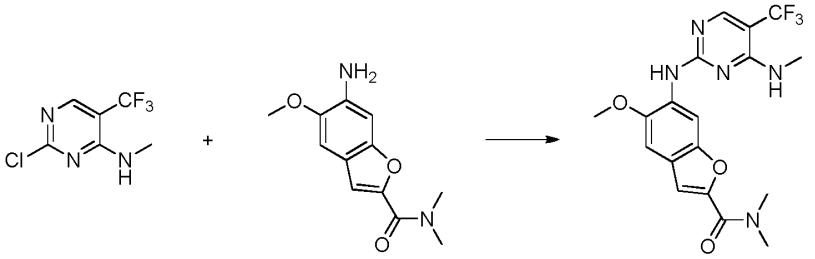
4-cloro-5-metoxi-*N,N*-dimetil-6-nitrobenzofurano-2-carboxamida se preparó mediante el procedimiento descrito en el **Ejemplo 1**, etapa 2, partiendo de ácido 4-cloro-5-metoxi-6-nitro-benzofurano-2-carboxílico (1,17 g, 4,31 mmol) un clorhidrato de dimetilamina (386 mg, 4,74 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/isohexano al 20-100 %) dio 4-cloro-5-metoxi-*N,N*-dimetil-6-nitrobenzofurano-2-carboxamida como un sólido de color naranja (850 mg, 66 %).

Etapa 6: 6-amino-5-metoxi-*N,N*-dimetilbenzofuran-2-carboxamida



4-cloro-5-metoxi-*N,N*-dimetil-6-nitro-benzofurano-2-carboxamida (500 mg, 1,68 mmol), TEA (184 mg, 1,83 mmol) y paladio sobre carbono al 10 % (90 mg) se agitaron a temperatura ambiente en THF-DMF (2:1) (30 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La reacción se recargó con hidrógeno y luego se dejó en agitación durante 18 h adicionales. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido marrón (400 mg, cuant.), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

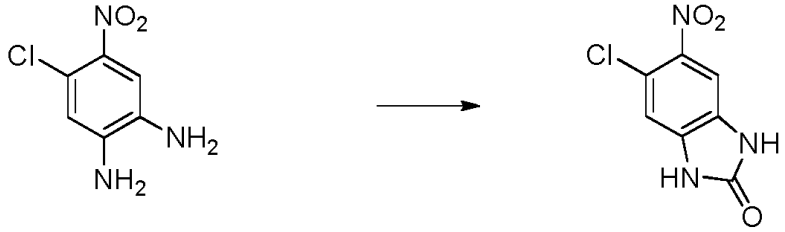
Etapa 7: 5-metoxi-*N,N*-dimetil-6-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzofuran-2-carboxamida



5-metoxi-*N,N*-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzofuran-2-carboxamida se preparó mediante el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**, a partir de 4-cloro-5-metoxi-*N,N*-dimetil-6-nitrobenzofurano-2-carboxamida (220 mg, 0,94 mmol). El material crudo se sometió a HPLC preparativa para la purificación para dar 5-metoxi-*N,N*-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzofuran-2-carboxamida (40 mg, 21 %). LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH^+] = 410 a 3,01 min. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, d6-DMSO): 8,70 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,40-7,32 (3H, m), 3,98 (3H, s), 3,41-3,28 (6H, m), 3,01 (3H, s).

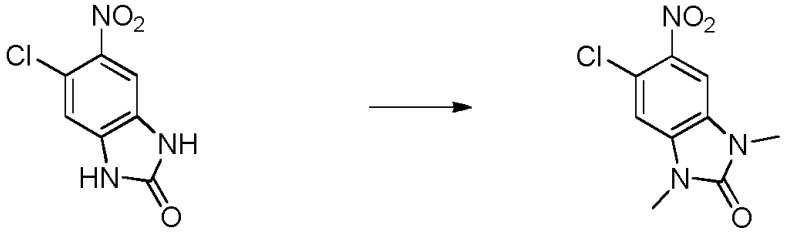
Ejemplo 4: 5-cloro-1,3-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona

Etapa 1: 5-cloro-6-nitro-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona



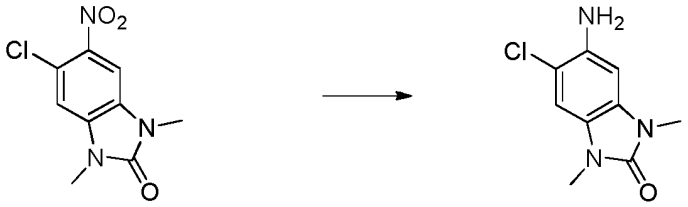
Una solución agitada de 4-cloro-5-nitro-1,2-fenilendiamina (2,0 g, 10,66 mmol) y CDI (2,59 g, 16 mmol) en THF anhidro (50 ml) se calentó a 85 ºC durante 4 h. La reacción se dejó enfriar y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo resultante se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se recristalizó a partir de metanol para proporcionar 5-cloro-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona como un sólido marrón (1,9 g, 84 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 5-cloro-1,3-dimetil-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona



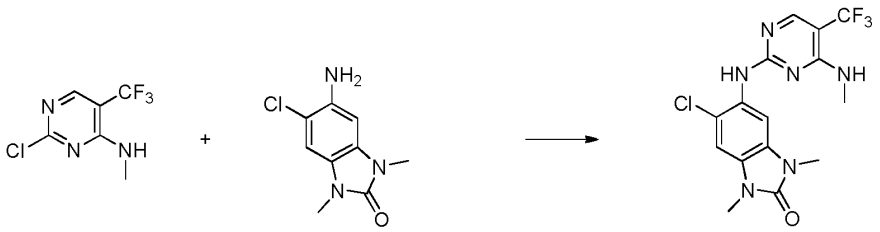
5-cloro-6-nitro-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (1,00 g, 4,7 mmol) se agitó en DMF (50 ml) y después se añadieron carbonato de potasio (1,29 g, 9,4 mmol) y yodometano (2,66 g, 18,7 mmol). La reacción se agitó a 75 ºC durante 1,5 h. La reacción se dejó enfriar y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se dividió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron para proporcionar un sólido marrón (1,07 g, 95 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 5-amino-6-cloro-1,3-dimetil-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona



5-amino-6-cloro-1,3-dimetil-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona se preparó por el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**, etapa 4 a partir de 5-cloro-6-nitro-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (400 mg, 1,64 mmol) para proporcionar un sólido de color marrón (314 mg, 90 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

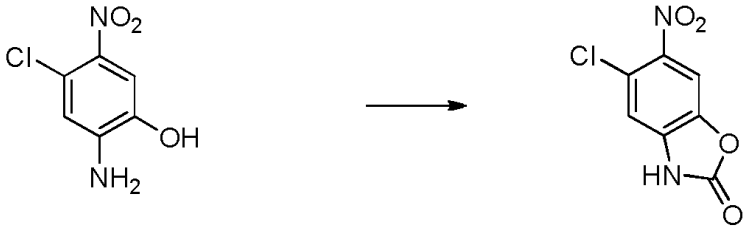
Etapa 4: 5-cloro-1,3-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona



5-cloro-1,3-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona se preparó por el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**, a partir de 5-amino-6-cloro-1,3-dimetil-1H-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona (200 mg, 0,94 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/isohexano al 0-100 %) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 11 %). LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH^+] = 387 a 3,10 min. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, DMSO-d6): 8,83 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,08 (1H, s), 3,36 (6H, s), 2,84 (3H, d, *J* = 4,2).

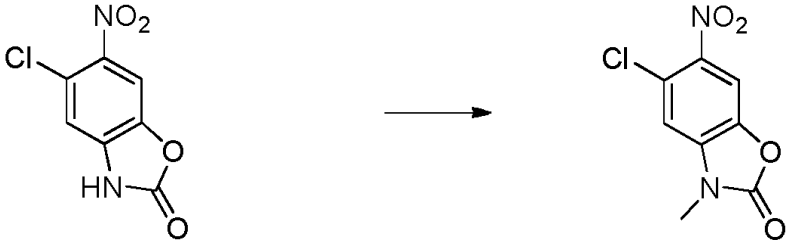
Ejemplo 5: 5-cloro-3-metil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona

Etapa 1: 5-cloro-6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona



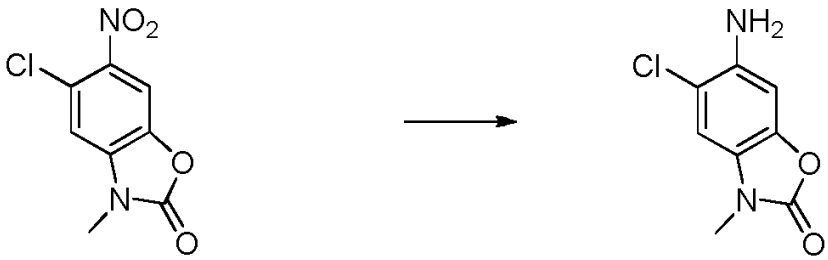
5-cloro-6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona se preparó por el procedimiento descrito en el **Ejemplo 4**, etapa 1, partiendo de 2-amino-4-cloro-5-nitrofenol (5,53 g, 29,3 mmol), para proporcionar un sólido de color marrón (5,25 g, 83 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 5-cloro-3-metil-6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona



5-cloro-3-metil-6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona se preparó por el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**, etapa 2, partiendo de 5-cloro-6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (1,75 g, 8,1 mmol) sustituyendo yodometano con sulfato de dimetilo. El producto crudo se recristalizó a partir de metanol para proporcionar un sólido naranja (0,6 g, 32 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

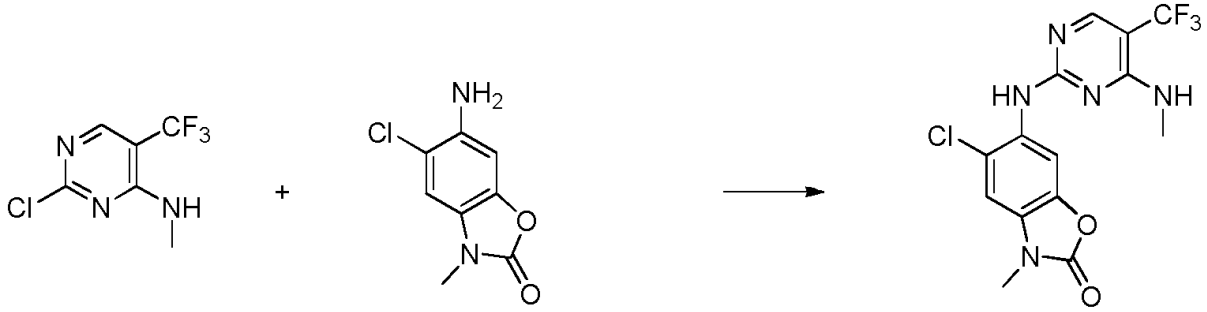
Etapa 3: 6-amino-5-cloro-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona



6-amino-5-cloro-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona se preparó por el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**, etapa 4 partiendo de 5-cloro-3-metil-6-nitrobenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (520 mg, 2,3 mmol) para proporcionar un sólido (400

mg, 88 %), que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

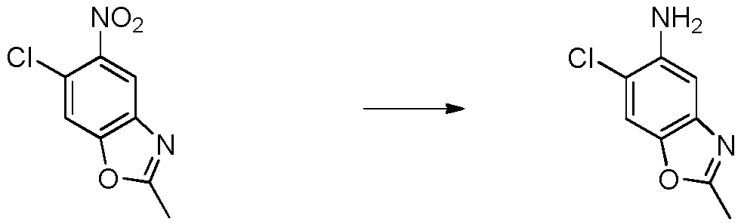
Etapa 4: 5-cloro-3-metil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona



5-cloro-3-metil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona se preparó por el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**, etapa 5 partiendo de 6-amino-5-cloro-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona (224 mg, 1,1 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/isohexano al 0-100 %) dio un sólido que se trituró con éter de petróleo-éter dietílico (1:1) para proporcionar un sólido blanco (15 mg, 7 %). LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH+] = 374 a 3,58 min. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, CDCl3): 8,57 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,01 (1H, s), 5,28 (1H, s), 3,39 (3H, s), 3,09 (3H, d, *J* = 4,67).

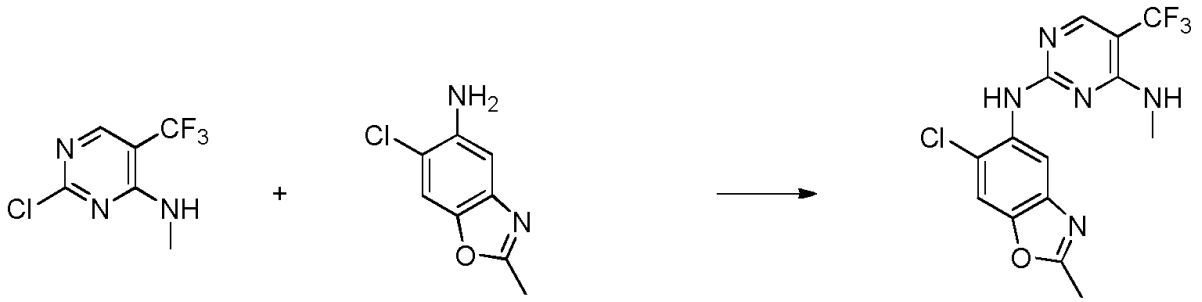
Ejemplo 6: *N*^{2}-(6-cloro-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-*N*^{4}-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina

Etapa 1: 6-cloro-2-metilbenzo[d]oxazol-5-amina



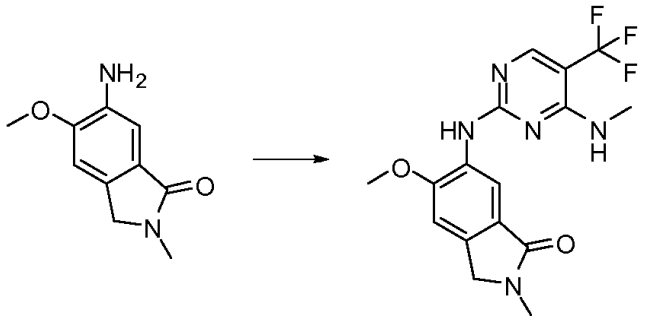
6-cloro-2-metilbenzo[*d*]oxazol-5-amina se preparó por el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**, etapa 4 partiendo de de 6-cloro-2-metil-5-nitrobenzo[*d*]oxazol (493 mg, 2,3 mmol) para proporcionar un sólido (200 mg, 47 %). Esto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: *N*^{2}-(6-cloro-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-*N*^{4}-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina



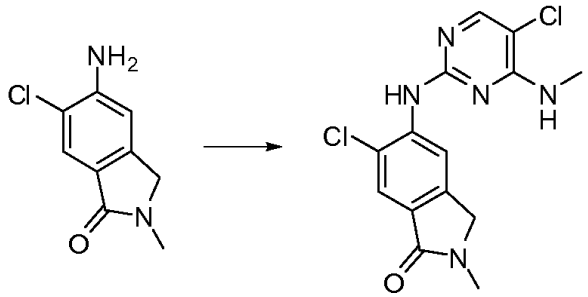
N^2-(6-cloro-2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-*N*^{4}-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina se preparó por el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2**, etapa 5 partiendo de 6-cloro-2-metilbenzo[*d*]oxazol-5-amina (205 mg, 1,1 mmol). La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/isohexano al 0-100 %) dio un sólido que se trituró con éter de petróleo-éter dietílico (1:1) para proporcionar un sólido blanco (15 mg, 7 %). LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): [MH+] = 358 a 3,49 min. RMN ^{1}H δ (ppm) (400 MHz, d6-DMSO): 8,90 (1H, s), 8,19 (2H, d, *J* = 11,5), 7,87 (1H, s), 7,19 (1H, d, *J* = 5,2), 2,86 (3H, d, *J* = 4,3), 2,65 (3H, s).

Ejemplo 7: 5-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona



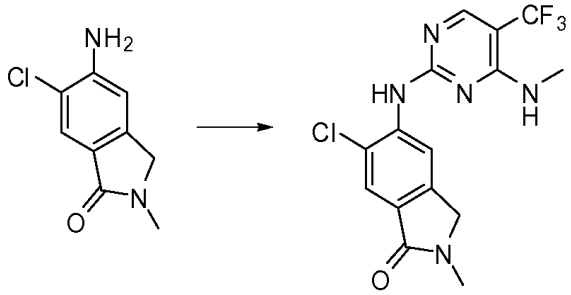
Una mezcla de 6-amino-5-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona impura (<0,57 mmol), 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (66 mg, 0,31 mmol) y pTSA (59 mg, 0,31 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 100 ºC durante 4 h. Se añadieron DCM (10 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación del residuo por medio de HPLC preparativa en fase inversa dio 5-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona (15 mg, 13 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Bicarb_MeCN): $[M + H]^+$ = 368 a 2,89 min. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,04 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,20 (d, J 4,7, 3H), 3,18 (s, 3H).

Ejemplo 8: 6-cloro-5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona



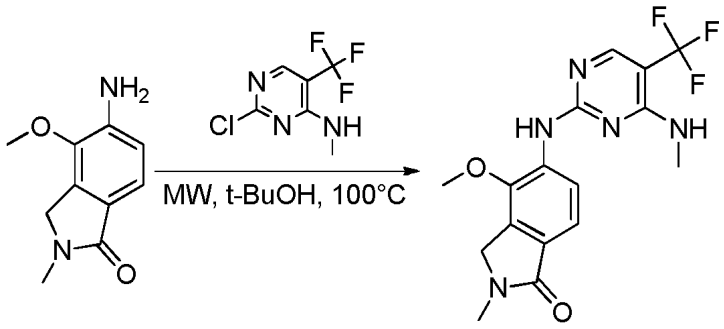
Una mezcla de 5-amino-6-cloro-2-metilisoindolin-1-ona (61 mg, 0,31 mmol), 2,5-dicloro-4-metoxipirimidina (55 mg, 0,31 mmol) y pTSA (59 mg, 0,31 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 100 ºC durante 18 h. Se añadieron DCM (10 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se eliminó al vacío y la purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa dio 6-cloro-5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona (26 mg, 25 %) como un sólido de color blanquecino. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M + H]^+$ = 338 a 2,83 min. RMN ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (q, *J* 4,6, 1H) , 4,48 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,91 (d, *J* 4,6, 3H).

Ejemplo 9: 6-cloro-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona



6-cloro-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 8**, utilizando 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina. LCMS (10 cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M + H]^+$ = 372 a 3,48 min. RMN ^1H (400 MHz, d6-DMSO): δ 8,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,26 (q, *J* 4,5, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,88 (d, *J* 4,5, 3H).

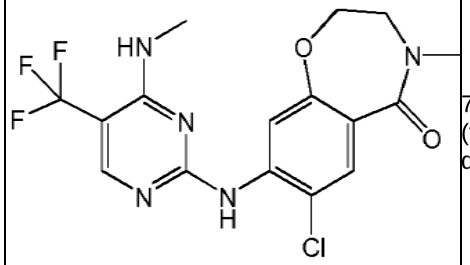
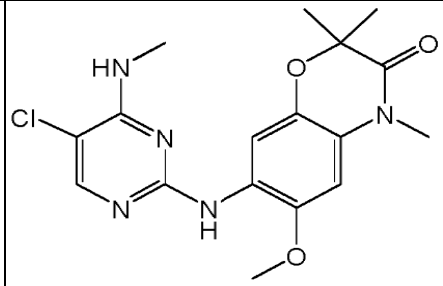
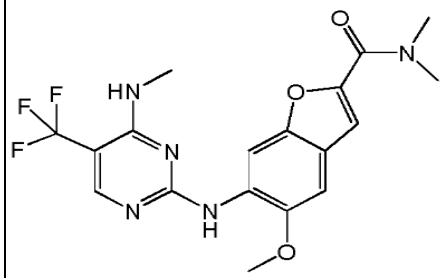
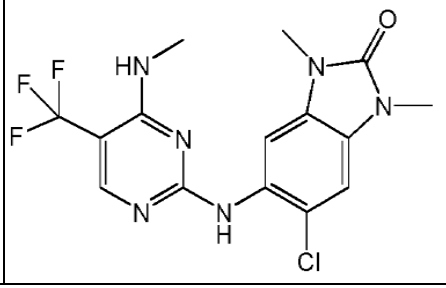
Ejemplo 10: 4-metoxi-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona



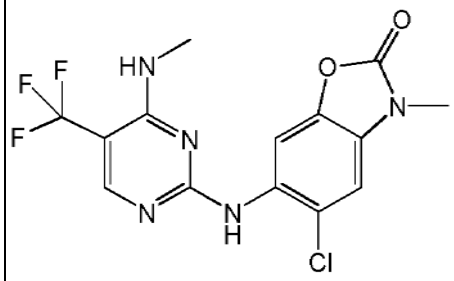
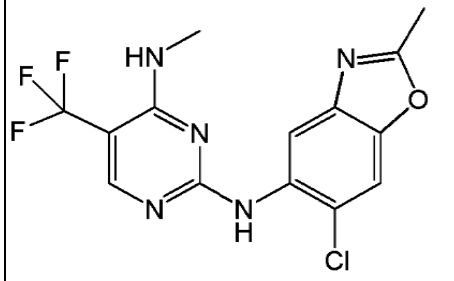
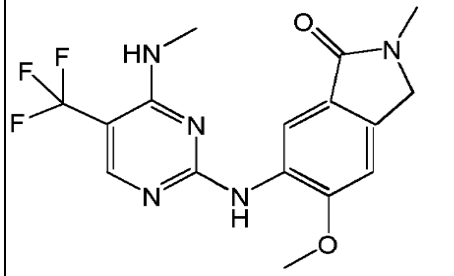
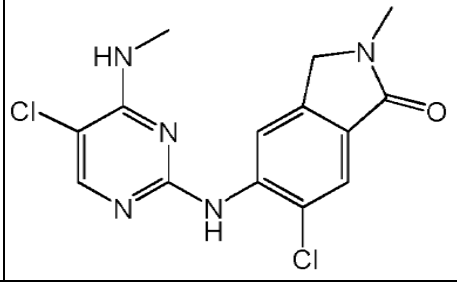
A una solución de 5-amino-4-metoxi-2-metilisoindolin-1-ona (81 mg, 0,42 mmol) en *t*-BuOH (3 ml) se añadió 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (89 mg, 0,42 mmol). La mezcla se calentó a 100 ºC durante 1 h bajo irradiación por microondas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. en fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, rendimiento del 23 %). m/z (ES + APCI)$^+$: $[M+H]^+$ 368,1. RMN ^{1}H (Bruker, 500 MHz, MeOD) δ 8,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,69 (s, 2H) , 4,06 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

Los compuestos anteriores, junto con compuestos adicionales fabricados utilizando los procedimientos anteriores, se muestran a continuación en la Tabla 3 junto con los valores Ki (micromolares) de LRRK2.

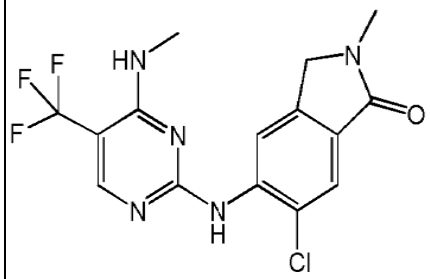
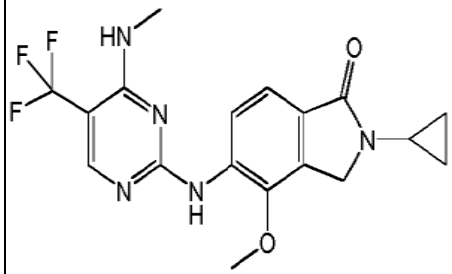
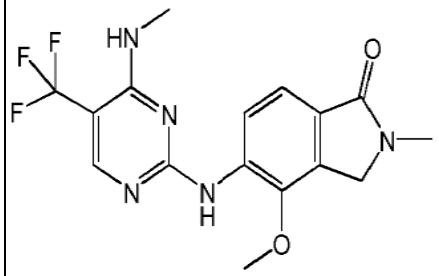
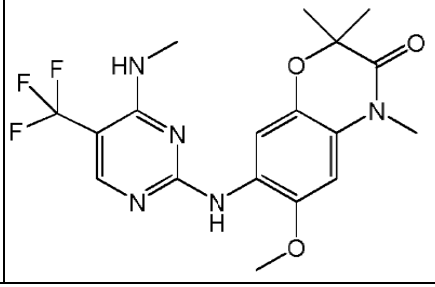
Tabla 3

	Estructura	Nombre	RMN ^{1}H	K_i
1		7-cloro-4-metil-8-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(*2H*)-ona	RMN ^{1}H δ (ppm)(400 MHz, $CDCl_3$): 8.41 (1 H, s), 8,22 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,77-7,67 (1 H, m), 5,29 (1 H, s), 4,47-4,39 (2 H, m), 3,61-3,51 (2 H, m), 3,21-3,18 (3 H, m), 3,20-3,07 (3 H, m).	0,003
2		7-((5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)-6-metoxi-2,2,4-trimetil-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona	RMN ^{1}H δ (ppm)(400 MHz, DMSO): 8,05 (1 H, s), 7,98 (1 H, s), 7,54 (1 H, s), 7,28 (1 H, d, J = 5,19 Hz), 6,85 (1 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,66 (3 H, s), 2,91 (3 H, d, J = 4,55 Hz), 1,41 (6 H, s).	0,001
3		5-metoxi-*N,N* -dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzofuran-2-carboxamida	RMN ^{1}H δ (ppm)(400 MHz, DMSO): 8,70 (1 H, s), 8,28 (1 H, s), 8,17 (1 H, s), 7,40-7,32 (3 H, m), 3,98 (3 H, s), 3,41-3,28 (6 H, m), 3,01 (3 H, d).	0,001
4		5-cloro-1,3-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1H benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona	RMN ^{1}H δ (ppm)(400 MHz, DMSO-d6): 8,83 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 7,58 (1 H, s), 7,38 (1 H, s), 7,08 (1 H, s), 3,36 (6 H, s), 2,84 (3 H, d, J = 4,21 Hz).	0,002

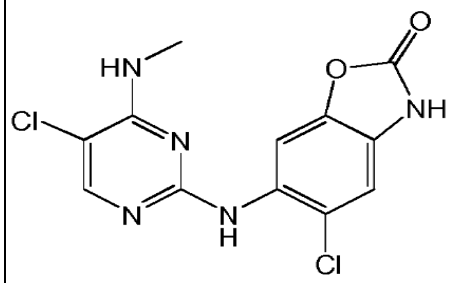
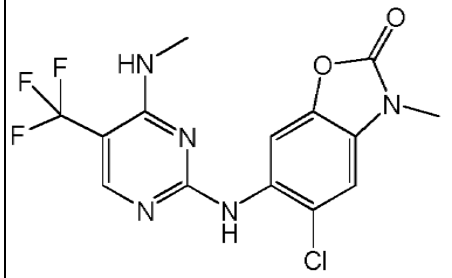
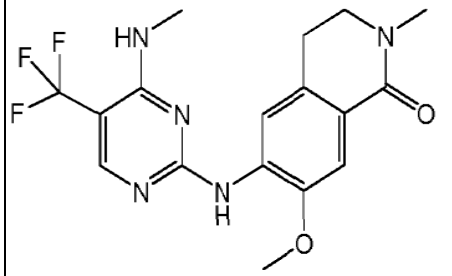
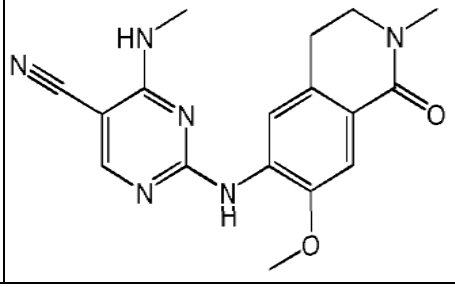
(continuación)

	Estructura	Nombre	RMN ^{1}H	K_i
5		5-cloro-3-metil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-ona	RMN ^{1}H δ (ppm)(400 MHz, $CDCl_3$): 8,57 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 7,48 (1 H, s), 7,01 (1 H, s), 5,28 (1 H, s), 3,39 (3 H, s), 3,09 (3 H, s).	0,004
6		N^2-(6-cloro-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-N^4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina	RMN ^{1}H δ (ppm)(400 MHz, DMSO): 8,90 (1 H, s), 8,19 (2 H, d, J = 11,50 Hz), 7,87 (1 H, s), 7,19 (1 H, d, J = 5.17 Hz), 2,86 (3 H, d, J = 4,33 Hz), 2,65 (3 H, s).	0,005
7		5-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,04 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,20 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 3,18 (s, 3H).	0,005
8		6-cloro-5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,91 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,003

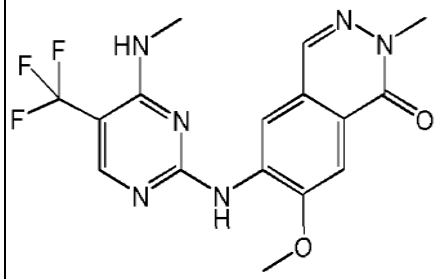
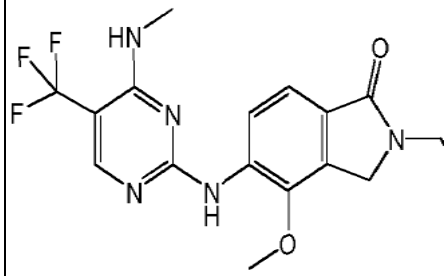
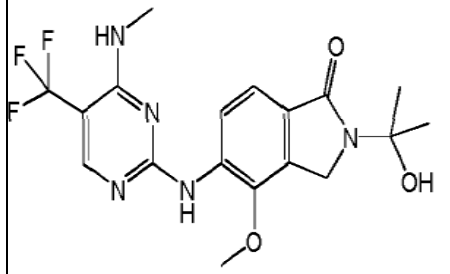
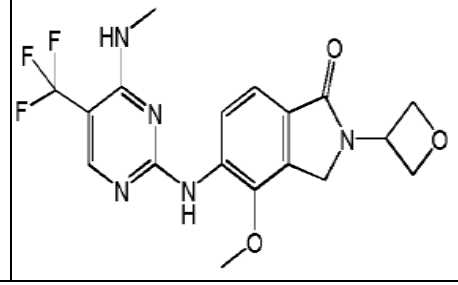
(continuación)

	Estructura	Nombre	RMN ^{1}H	K_i
9		6-cloro-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona	RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO): δ 8,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,26 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,001
10		2-ciclopropil-4-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona		0,007
11		4-metoxi-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona		0,001
12		6-metoxi-2,2,4-trimetil-7-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona	RMN ^{1}H δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,21 (1 H, s), 8,00 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,18 (1 H, d, J = 5,15 Hz), 6,86 (1 H, s), 3,35 (3H, s), 3,92 (3 H, s), 2,92 (3 H, s), 1,41 (6 H, s).	0,008

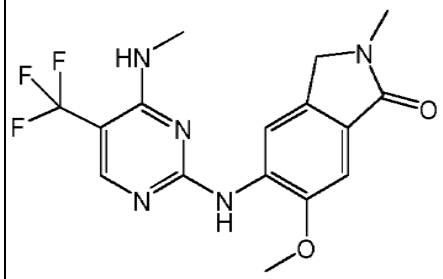
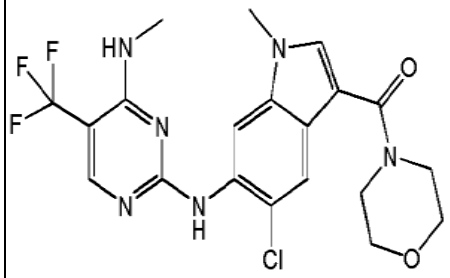
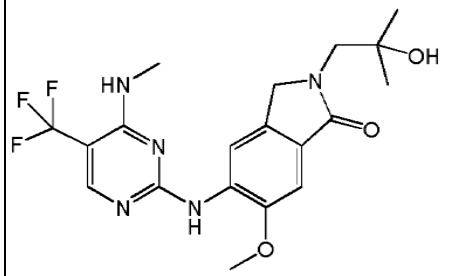
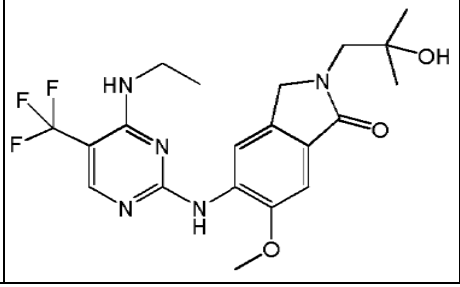
(continuación)

	Estructura	Nombre	RMN ^{1}H	K_i
13		5-cloro-6-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-ona	RMN ^{1}H δ (ppm)(400 MHz, $CDCl_3$): 8,53 (1 H, s), 7,90 (1 H, s), 7,06-7,02 (1 H, m), 5,47 (1 H, s), 3,09 (4 H, m)	0,004
14		5-cloro-6-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3*H*)-ona	RMN ^{1}H δ (ppm)(DMSO-d_6): 8,30 (1 H, s), 7,90 (2 H, d, J = 4,87 Hz), 7,51 (1 H, s), 7,29-7,22 (1 H, m), 3,36 (3 H, s), 2,86 (3 H, d, J = 4,52 Hz).	0,002
15		7-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3.4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona		0,007
16		2-(7-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo		0,044

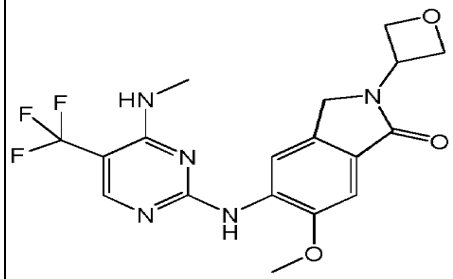
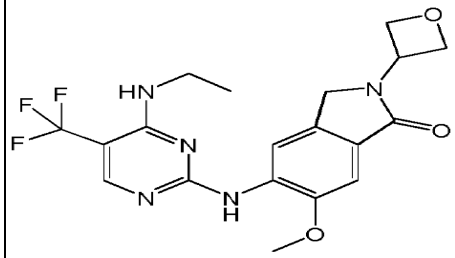
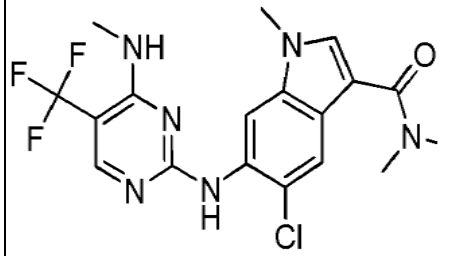
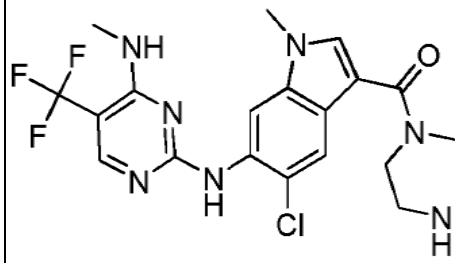
(continuación)

	Estructura	Nombre	RMN ^{1}H	K_i
17		7-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona		0,027
18		2-etil-4-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona		0,009
19		2-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona		0,004
20		4-metoxi-5-4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetano-3-il)isoindolin-1-ona		0,009

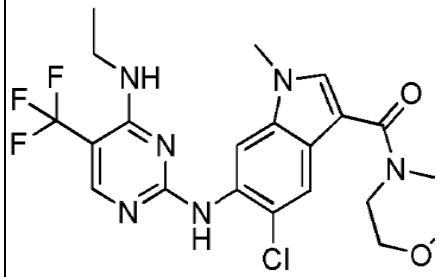
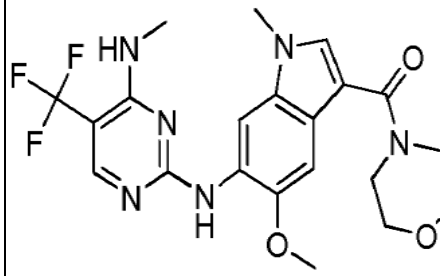
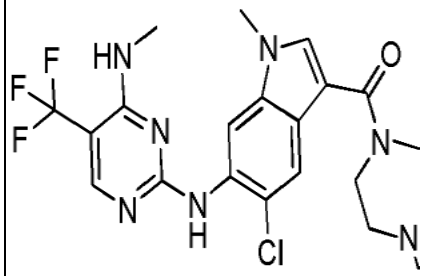
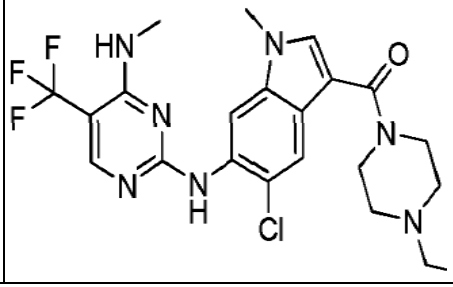
(continuación)

	Estructura	Nombre	RMN ^{1}H	K_i
21		6-metoxi-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona		0,005
22		(5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona		0,003
23		2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona		0,01
24		5-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxiisoindolin-1-ona		0,003

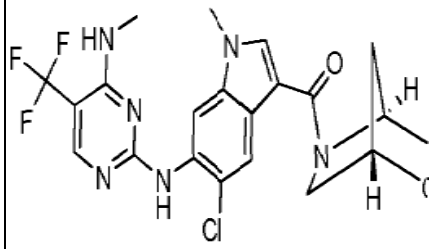
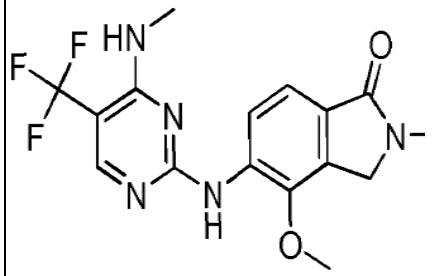
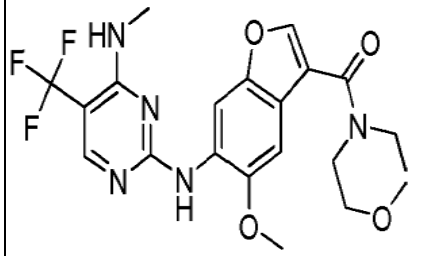
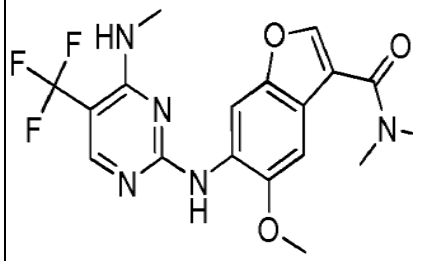
(continuación)

	Estructura	Nombre	RMN ^{1}H	K_i
25		6-metoxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetano-3-il)isoindolin-1-ona		0,006
26		5-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-6-metoxi-2-(oxetano-3-il)isoindolin-1-ona		0,002
27		5-cloro-N,N,1-trimetil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-carboxamida		0,006
28		(5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(piperazin-1-il)metanona		0,004

(continuación)

	Estructura	Nombre	RMN ^{1}H	K_i
29		(5-cloro-6-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-llamino)-1-metil-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona		0,001
30		(5-metoxi-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona		0,001
31		(5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona		0,001
32		(5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona		0,001

(continuación)

	Estructura	Nombre	RMN ^{1}H	K_i
33		(1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il(5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona		0,003
34		4-metoxi-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona		
35		(5-metoxi-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzofuran-3-il)(morfolino)metanona		
36		5-metoxi-N,N-dimetil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzofuran-3-carboxamida		

Ejemplo 10: Ensayo de LRRK2 *in vitro* en LabChip

Este ensayo se utilizó para determinar la potencia de un compuesto inhibiendo la actividad de LRRK2 determinando, Ki_{app}, CI_{50}, o los valores de porcentaje de inhibición. En una placa de polipropileno, LRRK2, el sustrato peptídico marcado de manera fluorescente, ATP y el compuesto de ensayo se incubaron juntos. Utilizando LabChip 3000 (Caliper Life Sciences), después de la reacción, el sustrato se separó mediante electroforesis capilar en dos poblaciones: fosforilada y no fosforilada. Las cantidades relativas de cada una se cuantificaron mediante intensidad de la fluorescencia. Ki de LRRK2 se determinó de acuerdo con la ecuación:

$$Y=V0*(1-((x+Ki*(1+S/Km)+Et)/(2*Et)-(((x+Ki*(1+S/Km)+Et)^2-(4*Et*x))^0,5)/(2*Et))).$$

Los valores de Ki en la Tabla 4 y en otras partes en la presente memoria se muestran en µM.

Las condiciones de ensayo y los materiales utilizados fueron según se indica:

Condiciones finales de ensayo:

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

ATP^{app} Kms:

G2019S en 5 mM $MgCl_2$:	130 µM
G2019S en 1 mM $MnCl_2$:	1 µM
Tipo natural en 5 mM $MnCl_2$:	80 µM
I2020T en 5 mM $MgCl_2$:	14 µM

Materiales:

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

Quinasa:	LRRK2 G2019S (Invitrogen cat. n.º PV4882). LRRK2 tipo natural (Invitrogen cat. n.º PV4874).
Sustrato:	**5FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-$CONH_2$**
Placa	**placas de polipropileno de fondo en V transparente de 384 pocillos (Greiner cat. n.º 781280).**
***sin unión*:**	
ATP:	**10 mM de ATP (Cell Signaling cat. n.º 9804).**
Triton X-100:	**Triton X-100.**
Brij-35:	**Brij-35 (Pierce cat. n.º 20150).**
***Reactivo de recubrimiento n.º 3*:**	**Reactivo de recubrimiento n.º 3 (Caliper).**
DMSO:	**DMSO (Sigma cat. n.º 34869-100 ml).**
Tampón de reacción completo:	**H_2O/25 mM de Tris, pH 8,0/5 mM de $MgCl_2$/2 mM de DTT/Triton X-100 al 0,01 %.**
Solución quelante:	**H_2O/100 mM de HEPES, pH 7,2/Brij-35 al 0,015 %/reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,2 %/20 mM de EDTA.**
***Tampón de separación*:**	**H_2O/100 mM de HEPES, pH 7,2/Brij-35 al 0,1 %/reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,1 %/1:200reactivo de recubrimiento n.º8/10 mM de EDTA/DMSO al 0,5 %.**

Preparación de la placa del 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 50 µl de 25 µM G-028831 (estaurosporina) se añadieron a las columnas 1 y 2, fila B. Para las muestras: para comenzar con 100 µM, se añadieron 37,5 µl de DMSO a las columnas 1 y 2, a continuación, 12,5 µl de 10 mM de compuesto; para comenzar con 10 µM, se añadieron 78 µl de DMSO a las columnas 1 y 2, después 2 µl de 10 mM de compuesto; para comenzar con 1 µM, se añadieron 25 µM de compuesto (2 µl de 10 mM de compuesto + 798 µl DMSO) a las columnas vacías 1 y 2. Se utilizó un instrumento de precisión para realizar 1:3,16 diluciones en serie ("PLK_BM_serial_halflog").

Preparación de ATP:

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

Preparación total y del blanco:

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

Procedimiento de ensayo:

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

2 µl de compuesto + 23 µl de ATP;

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

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

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

Protocolo de LabChip3000:

El LabChip 3000 se ejecutó utilizando la guía "CI50 de LRRK2 ", con las siguientes configuraciones de la guía:

Presión:	-1,4 psi
Tensión aguas abajo:	-500 V
Tensión aguas arriba:	-2.350 V
Tiempo sip posterior del tampón de muestra:	75 segundos
Tiempo sip posterior del tampón de colorante:	75 segundos
Tiempo de retardo final:	200 segundos

Ejemplo 11: Ensayo in vitro de unión de LRRK2 en LanthaScreen

Este ensayo se utilizó para determinar la potencia de un compuesto en la inhibición de la actividad de LRRK2, determinando Ki_{app}, CI_{50}, o los valores de porcentaje de inhibición. En proxiplacas F negras de 384 pocillos poco profundos se incuban juntos LRRK2, el anticuerpo Eu-anti-GST, el trazador de quinasa Alexa Fluor® 236 y el compuesto de ensayo.

Se detectó la unión del "trazador" Alexa Fluor® a la quinasa mediante la adición de un anticuerpo anti-GST marcado con Eu. La unión del trazador y del anticuerpo a la quinasa da como resultado un grado elevado de FRET, mientras que el desplazamiento del trazador con un inhibidor de quinasa da como resultado una pérdida de FRET.

Las condiciones de ensayo y los materiales utilizados fueron según se indica:

Condiciones finales de ensayo:

GST-LRRK2 G2019S	**10 nM**
Anticuerpo Eu-anti-GST	**2 nM**
Trazador de quinasa 236:	8,5 nM
Tiempo de reacción de la quinasa:	1 hora
Temperatura:	ambiente

Volumen total:	15 µl
DMSO:	1 %

Materiales:

Proxiplacas F negras de 384 pocillos poco profundos Perkin Elmer cat. n.º 6008260

Quinasa: LRRK2 G2019S	Invitrogen cat. n.º PV4882 (LOTE 567054A).
Anticuerpo anti-GST marcado con Eu	Invitrogen cat. n.º PV5594
Trazador de quinasa Alexa Fluor® 236	Invitrogen cat. n.º PV5592
TRIS-HCl	Sigma cat. n.º T3253
EGTA	***Sigma cat. n.º E3889***
Brij-35:	***Sigma cat. n.º B4184 (30 % p/v)***
DMSO:	***Sigma cat. n.º D8418***
$MgCl_2$:	Sigma cat. n.º M9272
Tampón de reacción:	***H_2O/50 mM de Tris, pH 7,4/10 mM de $MgCl_2$/1 mM de EGTA/Brij 35 al 0,01 %.***

Preparación de la placa del compuesto

Se diluyen los compuestos de ensayo en serie (solución madre de 10 mM) 1:3,16 (20 ul + 43,2 ul) en DMSO al 100 %. Curva de 12 pto. Se diluye cada concentración 1:33,3 (3 ul +97 ul) en el tampón de reacción. Se vierten 5 ul en la placa de ensayo. Concentración final máxima del compuesto de ensayo: 100 uM.

Preparación total y del blanco

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

Procedimiento de ensayo:

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

Gestión de datos:

Se calcula la relación: (665/620)*10.000. Se restan los valores medios de fondo de todos los puntos de datos. Se calcula el % de control de cada valor de ensayo. Se traza una gráfica del % de control frente a la concentración del compuesto. Se calculan los valores Ki (ajuste de curva xlfit-ecuación de Morrison).

Los resultados se expresan como Ki en µM. La ecuación para Ki:

$$Y=V0*(1- ((x+Ki*(1+S/Km)+Et)/(2*Et)-(((x+Ki*(1+S/Km)+Et)^2-(4*Et*x))^0,5)/(2*Et)))$$

en la que Et = 4 nM

kd (trazador) = 8,5 nM

concentración de trazador (S) = 8,5 nM.

Ejemplo 12: Modelo animal de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson puede replicarse en ratones y primates mediante la administración de 1-metil-4-feniltetrahidropiridina (MPTP), una neurotoxina dopaminérgica selectiva del sistema nigroestriado que produce la pérdida de dopamina (DA) estriada en los marcadores terminales de los nervios. Se puede evaluar la eficacia de los compuestos de la invención en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson utilizando la neurodegeneración inducida por MPTP siguiendo en general el protocolo descrito por Saporito *et al*., *J. Pharmacology*, (1999) vol. 288, págs. 421-427.

Brevemente, se disuelve MPTP en TFS en concentraciones de 2-4 mg/ml y se administra a ratones (machos C57 que pesan 20-25 g) por inyección subcutánea de 20 a 40 mg/kg. Se solubilizan los compuestos de la invención con hidroxiestearato de polietilenglicol y se disuelven en TFS. Se administran a los ratones 10 ml/kg de solución de compuesto por inyección subcutánea 4 a 6 h antes de la administración de MPTP y después diariamente durante 7

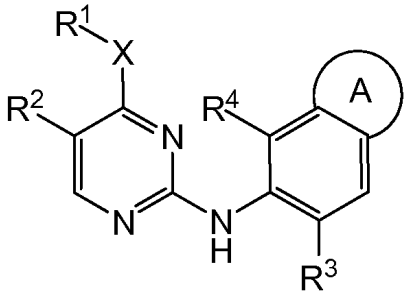
días. El día de la última inyección los ratones se sacrifican y se bloquea el mesencéfalo y se post-fija en paraformaldehído. Se diseccionan los cuerpos estriados libres, se pesan y se almacenan a -70 ºC.

Se evalúan los cuerpos estriados así recogidos para determinar el contenido de dopamina y sus metabolitos, el ácido dihidroxifenilacético y el ácido homovanílico por HPLC con detección electroquímica como se describe por Sonsalla *et al*., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. (1987) vol. 242, págs. 850-857, 1987. Pueden evaluarse también los cuerpos estriados utilizando el ensayo de tirosina hidroxilasa de Okunu *et al*., *Anal. Biochem* (1987) vol. 129, págs. 405-411, midiendo el desprendimiento de $^{14}CO_2$ asociado a la conversión mediada por tirosina hidroxilasa de la tirosina marcada a L-dopa. Los cuerpos estriados pueden evaluarse además utilizando el ensayo de monoaminaoxidasa B descrito por White *et al*., *Life Sci*. (1984), vol. 35, pp. 827-833, y supervisando la absorción de dopamina como se describe por Saporito *et al*., (1992) vol. 260, págs. 1400-1409.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de la misma, los expertos en la materia deben entender que pueden realizarse varios cambios y se pueden sustituir equivalentes sin apartarse del alcance de la invención. Además, pueden realizarse muchas modificaciones para adaptar una situación, un material, una composición en cuestión, un proceso, etapa o etapas de un proceso particulares, al alcance objetivo de la presente invención. Se tiene por objeto que dichas modificaciones se incluyan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I;

o sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que:

A es un anillo saturado o insaturado de cinco o seis miembros que incluye uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N y S, que se sustituye una vez con R^5, y que está opcionalmente sustituido una, dos o tres veces con R^6;
X es: $-NR^a-$, -O-, o $-S(O)_r-$ en donde r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-6};
R^1 es: alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, aminoalquilo C_{1-6}, alquilsulfonilo C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6} en donde la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6}, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6}, oxetanilo, u oxetanalquilo C_{1-6};
o R^1 y R^a junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de tres a seis miembros que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S, y que está sustituido con oxo, halo o alquilo C_{1-6};
R^2 es: halo, alcoxi C_{1-6}, ciano, alquinilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, en donde la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, en donde la porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-6}, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranilalquilo C_{1-6}, acetilo, oxetanilo, u oxetanalquilo C_{1-6};
uno de R^3 y R^4 es: halo, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, cicloalquiloxi C_{3-6}, haloalquilo C_{1-6}, o haloalcoxi C_{1-6} y el otro es hidrógeno;
R^5 es oxo, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, o $-C(O)-NR^bR^c$ en donde R^b y R^c son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6}, o R^b y R^c junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un grupo heterociclilo que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S y que está opcionalmente sustituido una o más veces con R^6; y
cada R^6 es independientemente: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, halo, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, heterociclilo, oxo, o $-C(O)-NR^bR^c$.

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

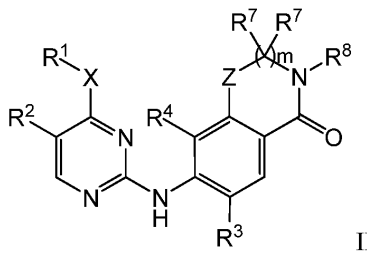
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo C_{1-6}.

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

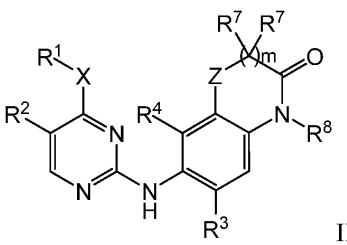
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 es: oxo, alquilo C_{1-6}, o $-C(O)-NR^bR^c$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada R^6 es independientemente: alquilo C_{1-6}. hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, heterociclilo, oxo o $-C(O)-NR^bR^c$.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de fórmula IIa o IIb:



IIa;



IIb;

en las que:

m es: 0, 1 o 2;
Z es: $-C(R^7)_2-$, $-NR^8-$ o -O-, o Z está ausente;
cada R^7 es independientemente: hidrógeno, o alquilo C_{1-6}, y
cada R^8 es independientemente: hidrógeno, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}-alquilo C_{1-6}, halo, haloalquilo C_{1-6}, hidroxialquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}-alquilo C_{1-6}, heterociclilo, o $-C(O)-NR^bR^c$.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que m es 0 o 1.

9. El compuesto de la reivindicación 7, en el que Z es $-C(R^7)_2-$.

10. El compuesto de la reivindicación 7, en el que Z es $-NR^8-$.

11. El compuesto de la reivindicación 7, en el que Z es -O-.

12. El compuesto de la reivindicación 7, en el que Z está ausente.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en 7-cloro-4-metil-8-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidrobenzo[*f*][1,4]oxazepin-5(*2H*)-ona, 5-metoxi-*N,N*-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzofuran-2-carboxamida, 5-cloro-3-metil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-ona, N^2-(6-cloro-metilbenzo[d]oxazol-5-il)-N^4-metil-5-(trifluorometil)pirimidina-2,4-diamina, 5-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 6-cloro-5-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilisoindolin-1-ona, 6-cloro-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 2-ciclopropil-4-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 4-metoxi-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 5-cloro-6-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)benzo[*d*]oxazol-2(*3H*)-ona, 5-cloro-6-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metilbenzo[*d*]oxazol-2(3H)-ona, 7-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 7-metoxi-2-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona, 2-etil-4-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 2-(2-hidroxipropan-2-il)-4-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 4-metoxi-5-4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetano-3-il)isoindolin-1-ona, 6-metoxi-2-metil-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, (5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona, 2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)isoindolin-1-ona, 5-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-6-metoxiisoindolin-1-ona, 6-metoxi-5-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(oxetano-3-il)isoindolin-1-ona, 5-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-6-metoxi-2-(oxetano-3-il)isoindolin-1-ona, 5-cloro-N,N,1-trimetil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-carboxamida, (5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(piperazin-1-il)metanona, (5-cloro-6-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-IIamino)-1-metil-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona, (5-metoxi-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona, (5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona, (5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)(4-etilpiperazin-1-il)metanona, (5-metoxi-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzofurano-3-il(morfolino)metanona), 5-metoxi-N,N-dimetil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)benzofuran-3-carboxamida, (1S,4S)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptano-5-il(5-cloro-1-metil-6-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona, 7-((5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il)amino)-6-metoxi-2,2,4-trimetil-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona, 6-metoxi-2,2,4-trimetil-7-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-ona, 2-(7-metoxi-2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo y 5-cloro-1,3-dimetil-6-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)-1*H* benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

14. Una composición que comprende:

(a) un vehículo farmacéuticamente aceptable y
(b) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para un uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.