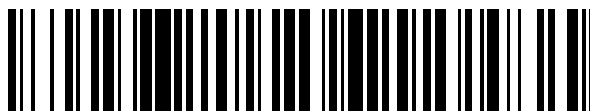


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 566**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
C07D 239/48	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 25/16	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 498/08	(2006.01)		
C07D 491/107	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2012 PCT/EP2012/073762**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13079494**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2012 E 12791761 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2785699**

54 Título: **Derivados de 2-fenilaminopirimidina como moduladores de cinasa LRRK2 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

29.11.2011 US 201161564760 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 644 566 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-fenilaminopirimidina como moduladores de cinasa LRRK2 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

5

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.

10

Antecedentes de la invención

Las enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la demencia del cuerpo de Lewy y la enfermedad de Huntington afectan a millones de individuos. La enfermedad de Parkinson es un trastorno progresivo del sistema motor que afecta aproximadamente a una de cada 1000 personas, con la enfermedad hereditaria de Parkinson representando el 5-10 % de todos los pacientes. La enfermedad de Parkinson es causada por la pérdida progresiva de las neuronas de la dopamina del cerebro medio, que deja a los pacientes con capacidad disminuida para dirigir y controlar sus movimientos. Los síntomas primarios de la enfermedad de Parkinson son el temblor, la rigidez, la lentitud del movimiento y el deterioro del equilibrio. Muchos pacientes con enfermedad de Parkinson también experimentan otros síntomas tales como cambios emocionales, pérdida de memoria, problemas de habla y trastornos del sueño.

15

20

El gen que codifica la proteína cinasa de repetición rica en leucina 2 (LRRK2, del inglés *leucine-rich repeat kinase 2 protein*) se ha identificado en asociación con la enfermedad hereditaria de Parkinson (Paisan-Ruiz et al., *Neuron*, Vol. 44 (4), 2004, pág. 595-600; Zimprich et al., *Neuron*, Vol. 44 (4), 2004, 601-607). Los estudios in vitro demuestran que la mutación asociada a la enfermedad de Parkinson lleva a una mayor actividad de cinasa LRRK2 y una disminución de la tasa de hidrólisis de GTP en comparación con el tipo silvestre (Guo et al., *Experimental Cell Research*, Vol. 313 (16), 2007, págs. 3658-3670). Se han usado anticuerpos anti-LRRK2 para marcar cuerpos de Lewy de tronco cerebral asociados con la enfermedad de Parkinson y anticuerpos corticales asociados con demencia del cuerpo de Lewis, lo que sugiere que LRRK2 puede desempeñar un papel importante en la formación del cuerpo de Lewy y patogénesis asociada con estas enfermedades (Zhou et al., *Molecular Degeneration*, 2006, 1:17 doi:10.1186/1750-1326-1-17). LRRK2 también se ha identificado como un gen potencialmente asociado con un aumento de la susceptibilidad a la enfermedad de Crohn y la susceptibilidad a la lepra (Zhang et al., *New England J. Med.* Vol. 361 (2009) pág. 2609-2618).

25

30

35

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

40

45

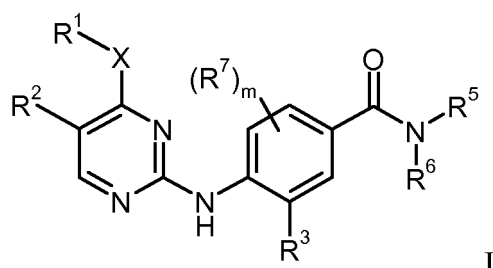
Por consiguiente, los compuestos y composiciones eficaces para modular la actividad de LRRK2 pueden proporcionar un tratamiento para enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson y demencia de cuerpos de Lewy, para trastornos del SNC, tales como la enfermedad de Alzheimer y discinesia inducida por L-Dopa, para cánceres, tales como de riñón, mama, próstata, sangre, cánceres papilares y de pulmón, leucemia mielógena aguda y mieloma múltiple, y para enfermedades inflamatorias, tales como lepra, enfermedad de Crohn, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. En particular, existe una necesidad de compuestos con afinidad de LRRK2 que sean selectivos para LRRK2 sobre otras cinasas, tales como JAK2, y que puedan proporcionar fármacos eficaces para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Parkinson.

50

55

Sumario de la invención

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



I

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

5

m es de 0 a 3;

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

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidropirano; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

10

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

15

R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

20

R³ es: -OR⁴; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

25

R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo; Cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en el que la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆ o halo; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetano; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

30

R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

35

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

40

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

45

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

en el que dicho compuesto se selecciona entre:

45

[5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;

[5-Cloro-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

[5-Metoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

[2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona;

50

[2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1S,5R)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-metanona;

[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(1S,5R)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-metanona;

55

2-Fluoro-5-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;

[2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona;

- [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-idroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-2-idroxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
 5 [2,3-Difluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
 [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
 10 [2,5-Difluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-benzamida;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-*N*-metil-benzamida;
 15 [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidina-1-il)-metanona;
N-terc-Butil-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida;
 [3-Fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 20 [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(4-oxetan-3-il-piperazina-1-il)-metanona;
 [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-il)-metanona;
 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Azetidina-1-il-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 25 5-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-benzamida;
 5-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-*N*-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-*N*-metil-benzamida;
 30 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluorofenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Fluoro-4-(4-isopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [3-Metoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-(1-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona;
 35 2-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 ((3S,4S)-3,4-Difluoro-pirrolidina-1-il)-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-*N*-metil-benzamida;
 40 2-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 (3,3-Difluoro-pirrolidina-1-il)-[5-(2-fluoro-etoxi)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona;
 [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-metanona;
 45 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona;
 50 4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoxibenzamida;
N-terc-Butil-4-(5-ciano-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida;
 [3-Difluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Fluoro-5-(2-fluoro-etoxi)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 55 [2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluorofenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluorofenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Cloro-5-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 4-Etilamino-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo;
 60 5-Cloro-2-metoxi-*N*-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-*N*-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida;
 (3,3-Difluoro-pirrolidina-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Metoxi-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 65 [2-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [3-Cloro-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

- (3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-(2-fluoro-etoxi)-2-metoxi-fenil]-metanona;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,6-difluoro-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 2,6-Difluoro-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 5 [4-(4-Etoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [2,5-Dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- (3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluorometoxi-2-metoxifenil]-metanona;
- [5-Metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-ilmetanona;
- 10 [4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Cloro-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-ilmetanona;
- [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 15 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Fluoro-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenil]-morfolin-4-il-metanona;
- {2-Fluoro-4-[4-((1R,2S)-2-fluoro-ciclopropilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona;
- (2,2-Dimetil-morfolin-4-il)-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona;
- 20 [3-Ciclopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Cloro-2-difluorometoxi-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Cloro-2-difluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-ilmetanona;
- 4-Etilamino-2-[5-fluoro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
- 4-Etilamino-2-[2-fluoro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
- 25 [3-Cloro-2,6-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- (2,2-Dimetil-morfolin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona;
- [5-(2-Fluoro-etoxi)-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-ilmetanona;
- [5-(2-Fluoro-etoxi)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-ilmetanona;
- (5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)(perdeuteromorfolino)metanona;
- 30 [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Fluorometoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- {4-[Etil-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amino]-5-fluorometoxi-2-metil-fenil}-morfolin-4-ilmetanona;
- [5-Fluorometoxi-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-ilmetanona;
- [4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 35 [2-Fluoro-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(5-Cloro-4-etoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [2-Fluoro-5-fluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- 4-Ciclopropilamino-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
- 40 4-Etilamino-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxi-5-metil-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
- 4-Etilamino-2-[2-fluoro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
- [5-Isopropoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Etoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Fluorometoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- 45 [5-Cloro-4-(4-ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxi-fenil]-morfolin-4-ilmetanona;
- [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- (5-metoxi-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-2-metil-benzamida;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(2-idroxi-1,1-dimetil-etil)-5-metoxi-benzamida;
- 50 2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metilfenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo;
- 2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo;
- [5-Ciclopropilmetoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Fluorometoxi-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-1-ilmetanona;
- [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- 55 [4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Cloro-4-(4-ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(1-idroxi-metil-ciclopropil)-5-metoxi-benzamida;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(1-idroxi-ciclopropilmetil)-5-metoxi-benzamida;
- N-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
- 60 2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo;
- [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-fluorometoxi-2-metilfenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- 5-Fluorometoxi-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-fluorometoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
- 65 [3-Fluoro-2,6-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- (4-(4-(2,3-tetradeutero-ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-

metoxifenil)(morfolino)metanona;

[5-Metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-trifluorometoxi-fenil]-morfolin-4-ilmetanona;

[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxifenil]-morfolin-4-il-metanona;

[2-Cloro-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

5 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(perdeuteromorfolino)metanona;

(5-bromo-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;

[4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

y

[2,5-Dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona.

10

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

Descripción detallada de la invención

15

Definiciones

"Alquilo" significa el resto de hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que tienen de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

20

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

25

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

30

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

35

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

40

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

45

"Alcoxialcoxi" significa un grupo de fórmula -O-R-R' en donde R es alquileo y R' es alcoxi como se define en el presente documento.

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

50

"Alcoxicarbonilo" significa un grupo de fórmula -C(O)-R en donde R es alcoxi como se define en el presente documento.

"Alquilsulfonilo" significa un resto de la fórmula -SO₂-R, en donde R es alquilo como se define en el presente documento.

55

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

"Amino" significa un resto de la fórmula -NH₂. "Aminoalquilo" significa un grupo -R-R' en donde R' es amino y R es alquileo como se define en el presente documento. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares.

60

"Carboxi" o "hidroxicarbonilo", que pueden usarse de forma intercambiable, significan un grupo de fórmula -C(O)-OH.

65

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

"Cianoalquilo" significa un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos mono o bicíclicos. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. "Cicloalquilalquilo" significa un resto de la fórmula $-R'-R$, en donde R' es alquileo y R es cicloalquilo como se define en el presente documento.

5 "Cicloalquilalcoxi" significa un grupo de la fórmula $-O-R-R'$ en donde R es alquileo y R' es cicloalquilo como se define en el presente documento.

10 "Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, siendo el resto de los átomos en el anillo C, entendiéndose que el punto de unión del radical heteroarilo será en un anillo aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínulo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepínulo, diazepínulo, acridínulo y similares. Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

20 "Haloalquilo" significa alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más hidrógenos están sustituidos por halógenos iguales o diferentes. Los haloalquilos a modo de ejemplo incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (por ejemplo, $-CF_3$) y similares.

25 "Haloalcoxi" significa un resto de la fórmula $-OR$, en donde R es un resto haloalquilo como se define en el presente documento. Un haloalcoxi a modo de ejemplo es difluorometoxi.

30 "Heterociclilo" significa un resto saturado monovalente, que consiste en uno a tres anillos, que incorporan uno, dos o tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre). Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepínulo, pirrolidinilo, azetidínulo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y similares. "Heterociclilalquilo" significa un resto de la fórmula $-R-R'$ en donde R es alquileo y R' es heterociclilo como se define en el presente documento.

35 "Hidroalquilo" significa un resto alquilo como se define en el presente documento, sustituido con uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres grupos hidroxilo, siempre que el mismo átomo de carbono no porte más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetililo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

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

45 "Modulador" significa una molécula que interactúa con una diana. Las interacciones incluyen, pero sin limitación, agonista, antagonista y similares, como se define en el presente documento.

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

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

55 "Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el solvente es inerte en las condiciones de la reacción que se está describiendo en conjunción con este, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofuranilo, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

60 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente o de otro modo no deseada e incluye que es aceptable para uso farmacéutico veterinario y también humano.

65 "Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significan sales que son farmacéuticamente aceptables, como se definen en el presente documento y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto.

parental.

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

"Grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente uno sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal forma que puede realizarse una reacción química de manera selectiva en otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado convencionalmente con éste en la química sintética. Determinados procesos de esta invención se basan en grupos protectores para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones "grupo amino protector" y "grupo nitrógeno protector" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a aquellos grupos orgánicos que se pretende que protejan al átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la materia sabrá cómo seleccionar un grupo por su facilidad de retirada y por la capacidad para soportar las reacciones posteriores.

"Solvatos" significa formas de adición de disolventes que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Se forman hidratos por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular como H₂O, siendo capaz tal combinación de formar uno o más hidratos.

"Enfermedad de Parkinson" significa un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que perjudica las habilidades motoras, el habla, y/o la función cognitiva. Los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden incluir, por ejemplo, rigidez muscular, temblor, ralentización del movimiento físico (bradicinesia) y pérdida del movimiento físico (acinesia).

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

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamífero significa cualquier miembro de la clase de los mamíferos incluyendo, pero sin limitación, seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como vacas, 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, pero sin limitarse a, pájaros y similares. El término "sujeto" no indica una edad o sexo en particular.

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

Las expresiones "aquellos definidos anteriormente" y "aquellos definidos en el presente documento" cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como definiciones particulares, en caso de haberlas.

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

Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refieren a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones adecuadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser necesariamente el resultado de la combinación de dos reactivos que se añadiesen inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla que finalmente lleva a la formación del producto indicado y/o deseado.

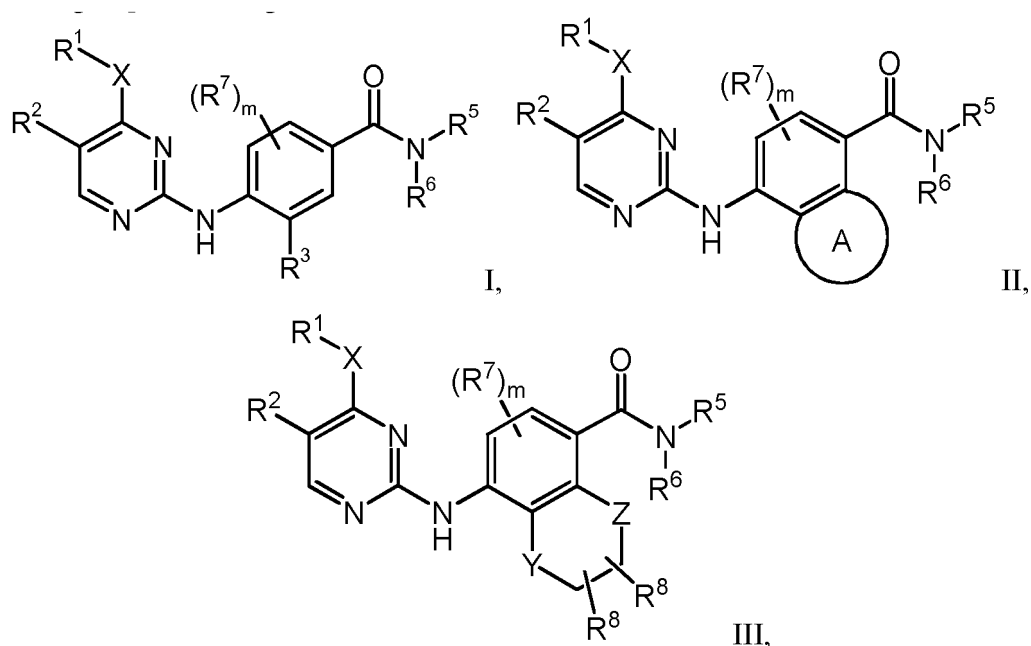
Nomenclatura y Estructuras

En general, la nomenclatura y los nombres químicos usados en esta Solicitud se basan en ChemBioOffice™ por CambridgeSoft™. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno, a menos que se indique

otra cosa. Cuando se muestra un anillo de heteroarilo que contiene nitrógeno con una valencia abierta en un átomo de nitrógeno, y variables tales como R^a, R^b o R^c se muestran en el anillo de heteroarilo, tales variables pueden estar enlazadas o unidas al nitrógeno de valencia abierta. Cuando existe un centro quiral en una estructura pero no se muestra estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con el centro quiral están abarcados por la estructura. En los casos donde una estructura mostrada en el presente documento puede existir en múltiples formas tautoméricas, todos dichos tautómeros están abarcados por la estructura. Los átomos representados en las estructuras en el presente documento pretenden abarcar todos los isótopos de origen natural de dichos átomos. De este modo, por ejemplo, los átomos de hidrógeno representados en el presente documento pretenden incluir deuterio y tritio, y los átomos de carbono pretenden incluir los isótopos C¹³ y C¹⁴.

Compuestos de la invención

La invención proporciona compuestos de las fórmulas I, II y III.



en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X, Y, Z, A y m son como se definen en el presente documento. Los compuestos de fórmula I se seleccionan entre:

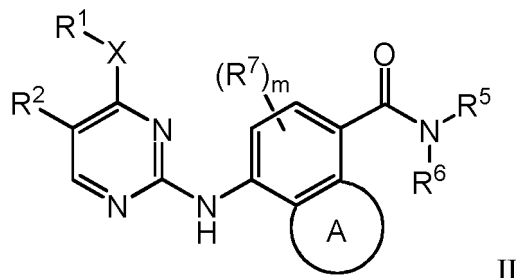
- [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona;
- [5-Cloro-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Metoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(hexahidro-pirrolol[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona;
- [2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1S,5R)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-metanona;
- [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(1S,5R)-8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-metanona;
- 2-Fluoro-5-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;
- [2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona;
- [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-hidroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Cloro-2-hidroxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenol]-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
- [2,3-Difluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenol]-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
- [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenol]-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;

- [2,5-Difluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoksi-benzamida;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoksi-*N*-metil-
 5 benzamida;
 [5-Cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidid-1-il)-
 metanona;
N-terc-Butil-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-benzamida;
 [3-Fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 10 [5-Cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-
 metanona;
 [5-Cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-metanona;
 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Azetidin-1-il-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 15 5-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoksi-benzamida;
 5-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoksi-*N*-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-
 benzamida;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoksi-*N*-metil-
 20 benzamida;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluorofenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Fluoro-4-(4-isopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [3-Metoksi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoksi-fenil]-(1-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-
 25 metanona;
 2-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 ((3*S*,4*S*)-3,4-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[2-fluoro-5-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-
 metanona;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoksi-*N*-metil-benzamida;
 30 2-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-3-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 (3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[5-(2-fluoro-etoksi)-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-
 metanona;
 [5-Cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1-oxa-6-azaespiro[3.3]hept-6-il)-
 metanona;
 35 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoksi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-
 metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoksi-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona;
 40 4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoxibenzamida;
N-terc-Butil-4-(5-ciano-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-benzamida;
 [3-Difluorometoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Fluoro-5-(2-fluoro-etoksi)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoro-etoksi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 45 [2-Fluoro-5-metoksi-4-(4-metoksi-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluorofenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluorofenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Cloro-5-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 4-Etilamino-2-[4-((*S*)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoksi-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 50 5-Cloro-2-metoksi-*N*-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-
 benzamida;
 (3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoksi-fenil]-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-(2-fluoro-etoksi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Metoksi-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 55 [2-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [3-Cloro-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-(2-fluoro-etoksi)-2-metoksi-fenil]-
 metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,6-difluoro-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 60 [2,6-Difluoro-3-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Etoksi-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2,5-Dimetoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluorometoksi-2-metoxifenil]-
 metanona;
 65 [5-Metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-metoksi-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;

[5-Cloro-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 5 [5-Fluoro-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 {2-Fluoro-4-[4-((1R,2S)-2-fluoro-ciclopropilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-
 metanona;
 (2,2-Dimetil-morfolin-4-il)-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona;
 10 [3-Ciclopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-2-difluorometoxi-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-2-difluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 4-Etilamino-2-[5-fluoro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 4-Etilamino-2-[2-fluoro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 15 [3-Cloro-2,6-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (2,2-Dimetil-morfolin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona;
 [5-(2-Fluoro-etoxi)-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-(2-Fluoro-etoxi)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 (5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)(perdeuteromorfolino)metanona;
 20 [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Fluorometoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 {4-[Etil-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amino]-5-fluorometoxi-2-metil-fenil-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Fluorometoxi-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 [4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 25 [2-Fluoro-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-etoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Fluoro-5-fluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 4-Ciclopropilamino-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 30 4-Etilamino-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxi-5-metil-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 4-Etilamino-2-[2-fluoro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 [5-Isopropoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Etoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Fluorometoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 35 [5-Cloro-4-(4-ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (5-metoxi-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-*N*-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-2-metil-benzamida;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-metoxi-benzamida;
 40 2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metilfenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo;
 2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo;
 [5-Ciclopropilmetoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Fluorometoxi-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-1-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 45 [4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(1-hidroxi-metil-ciclopropil)-5-metoxi-benzamida;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-5-metoxi-benzamida;
N-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 50 2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-fluorometoxi-2-metilfenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 5-Fluorometoxi-2-metoxi-*N,N*-dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-fluorometoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 55 [3-Fluoro-2,6-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (4-(4-(2,3-tetradeutero-ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-
 metoxifenil)(morfolino)metanona;
 [5-Metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-trifluorometoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxifenil]-morfolin-4-il-metanona;
 60 [2-Cloro-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(perdeuteromorfolino)metanona;
 (5-bromo-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
 [4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona; y
 [2,5-Dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona.

65

En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula II:



II

5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

A es un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre O, N y S, estando el anillo A opcionalmente sustituido una o más veces con R⁸;

10 m es de 0 a 2;

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

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidropirani-

15 lo; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

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

20 R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo;

tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

25 R⁶ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆;

cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterociclil-alquilo C₁₋₆; en los que cada uno de cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno,

dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆;

halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxi; hidroxi-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil-sulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆;

cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los

30 átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)_n, y que está opcionalmente

sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo

35 C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxi; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; halo, nitrilo; alquilcarbonilo

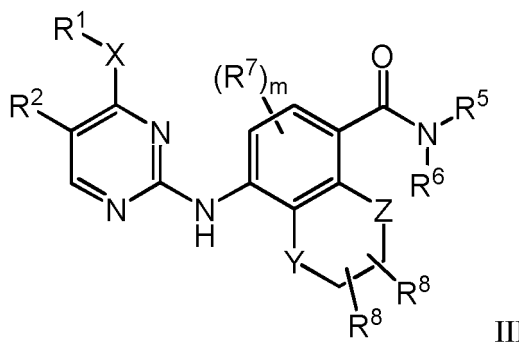
C₁₋₆; alquil-sulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilcarbonilo C₃₋₆; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco

o seis miembros;

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

40 R⁸ es: halo; alquilo C₁₋₆; u oxo.

En determinadas realizaciones, los compuestos de fórmula II pueden ser de fórmula III:



III

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

ES 2 644 566 T3

Y es -O- o -CHR⁸-;
 Z es -O- o -CHR⁸-, o Z está ausente; y
 m, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen en el presente documento para la fórmula II.

- 5 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, m es 0 o 1.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, m es 0.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, m es 1.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, r es 0.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, r es 2.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, X es -NR^a- u -O-.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, X es -NR^a.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, X es -O-.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, X es -S(O)_n-.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, X es -NH- u -O-.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R^a es hidrógeno.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R^a es alquilo C₁₋₆.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es: alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranoilo; tetrahidrofuranyl-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; o alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es alquilo C₁₋₆.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es halo-alquilo C₁₋₆.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es amino-alquilo C₁₋₆.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es alquilsulfonyl C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en el que la porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es tetrahidropiranoilo.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es tetrahidrofuranoílo.
 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es tetrahidrofuranoil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo.
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es u oxetan-alquilo C₁₋₆.

- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilmetilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilmetilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopentilmetilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilmetilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; o isobutilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es metilo o etilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es metilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es etilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es: ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; o ciclopropiletilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R¹ es: ciclopentilo; ciclohexilo; o ciclopentilmetilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; ciano; alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; ciano; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es: halo; halo-alquilo C₁₋₆; o ciano.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es: halo; o halo-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es halo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es alcoxi C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es halo-alcoxi C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es halo-alquilo C₁₋₆.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es cicloalquilo C₃₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es tetrahidrofuranilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es oxetanilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es oxetan-alquilo C₁₋₆.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es halo, trifluorometilo o ciano.
- 65 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es cloro, trifluorometilo o ciano.

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

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es cloro.

5 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es flúor.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es bromo.

10 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es trifluorometilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es metoxi.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es ciano.

15 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es alquinilo C₂₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R² es alquenilo C₂₋₆.

20 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ es alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ es metilo.

25 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ es etilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es alquilo C₁₋₆.

30 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es hidroxi-alquilo C₁₋₆.

35 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es amino-alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil-sulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; -cicloalquilcarbonilo C₃₋₆; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

40 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en el que la porción cicloalquil C₃₋₆ del mismo está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil-sulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

50 En realizaciones de fórmula II o fórmula III en las que R⁶ es heterociclilo, tal como heterociclo, puede ser: azetidilino; pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; u 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

55 En realizaciones de fórmula II o fórmula III en las que R⁶ es heterociclilo, tal como heterociclo, puede ser: azetidilino; pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; o morfolinilo; cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento, es decir, tal heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquil-sulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilcarbonilo C₃₋₆; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

65 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxilalquilo; halo; nitrilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquil-sulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilcarbonilo C₃₋₆; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos,

pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

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

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

20 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es heterociclil-alquilo C₁₋₆, en el que la porción heterociclilo del mismo está opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquilcarbonilo C₁₋₆; alquil-sulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es: hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; o ciclopropilo.

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

30 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es metilo.

35 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es etilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es isopropilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 2-amino-propilo.

40 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es oxetan-3-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 2-metoxi-etilo.

45 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 2-hidroxietilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es ciclopropilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es piperidin-4-ilo.

50 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 1-metil-piperidin-4-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es terc-butilo.

55 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 2-hidroxil-2-metil-propilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es ciclobutilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 1-metil-ciclobutilo.

60 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 2-hidroxil-propilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 1-ciano-ciclopropilo.

65 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 3,3-difluoro-ciclobutilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es ciclopropilmetilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 3-fluoro-ciclobutilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁶ es 2,2-difluoroetilo.

5 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)_n, y que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, Alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo
10 o heterociclilo, o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En realizaciones de fórmula II o fórmula III, en las que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros, este incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)_n, tal anillo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; morfolino; tiomorfolino; azepino; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; u 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

En realizaciones de fórmula II o fórmula III, en las que R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros, este incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)_n, tal anillo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; o morfolino; cada uno opcionalmente sustituido como se define en el presente documento.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo morfolino que está opcionalmente sustituido una o dos veces con grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, Alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, amino o heterociclilo, o los dos grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperidino que está opcionalmente sustituido una o dos veces con grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, Alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquilcarbonilo C₃₋₆, amino o heterociclilo, o los dos grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo piperazino que está opcionalmente sustituido una o dos veces con grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, Alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, amino o heterociclilo, o los dos grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidino que está opcionalmente sustituido una o dos veces con grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, Alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, halo, nitrilo, alquil C₁₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₆-sulfonilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, amino o heterociclilo, o los dos grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo seleccionado entre: morfolin-4-ilo; 4-hidroxi-piperidin-1-ilo; octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo; 2-hidroxi-piperidin-1-ilo; 4,4-dimetil-piperidin-1-ilo; 3,5-dimetil-piperidin-1-ilo; 1-hidroxi-1-metil-etil-piperidin-1-ilo; 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo; 4-metil-piperidin-1-ilo; piperidin-1-ilo; azetidino; 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo; 3-metil-piperidin-1-ilo; 4-metoxi-piperidin-1-ilo; 3,3-difluoro-piperidin-1-ilo; 4-ciano-piperidin-1-ilo; 4-fluoro-piperidin-1-ilo; 3-metoxi-piperidin-1-ilo; 4-etil-piperazino; 4-acetil-piperazino; 3-trifluorometil-piperidin-1-ilo; 4-terc-butil-piperidin-1-ilo; 2-hidroxi-etil-piperazino; 2-metil-pirrolidino; 4-hidroximetil-piperidin-1-ilo; 2-metil-piperidin-1-ilo; pirrolidino; 4-metanosulfonil-piperazino; 3-trifluorometil-pirrolidino; 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazino; 2-metil-morfolin-4-ilo; (2,6-dimetil-morfolin-4-ilo; 2,2-dietil-morfolin-4-ilo; 3-hidroximetil-morfolin-4-ilo; 2-iso-butil-morfolin-4-ilo; 2-hidroximetil-morfolin-4-ilo; 3,3-dimetil-morfolin-4-ilo; 4-metil-piperazino; 4-isopropil-piperazino; piperazino; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; (S)-3-metil-morfolin-4-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; (R)-3-metil-morfolin-4-ilo; 4-ciclopropanocarbonil-piperazino; 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-piperidin-1-ilo; 4-ciclobutil-piperazino; (R)-3-hidroxi-pirrolidino; 4-oxetan-3-il-piperazino; 3-morfolin-4-il-azetidino; 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazino; 3,3-difluoro-azetidino; 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo; 4-piperidin-4-il-piperazino; (4,4-difluoro-piperidin-1-ilo; (3-morfolin-4-il-azetidino; 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-

5 ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; 4-metoxi-piperidin-1-ilo; [1,4]oxazepan-4-ilo; (2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilo; 3-hidroxi-azetidín-1-ilo; 3-ciano-pirrolidin-1-ilo; 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo; (3R,5S)-dimetil-piperazin-1-ilo; 3-Fluoro-pirrolidin-1-ilo; (S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-ilo; piperazin-1-ilo; 3,3-Difluoro-pirrolidin-1-ilo; 3,3-Difluoro-azetidín-1-ilo; 2,2,6,6-tetrafluoro-morfolin-4-ilo; 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo; (S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo; (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo; (3S,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-ilo; 3,4-difluoropirrolidin-1-ilo; y 3-metoxipirrolidin-1-ilo.

10 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo seleccionado entre: morfolin-4-ilo; 4-hidroxi-piperidin-1-ilo; octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo; 2-hidroxi-piperidin-1-ilo; 4,4-dimetil-piperidin-1-ilo; 3,5-dimetil-piperidin-1-ilo; 1-hidroxi-1-metil-etil-piperidin-1-ilo; 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo; 4-metil-piperidin-1-ilo; piperidin-1-ilo; azetidín-1-ilo; 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo; 3-metil-piperidin-1-ilo; 4-metoxi-piperidin-1-ilo; 3,3-difluoro-piperidin-1-ilo; 4-ciano-piperidin-1-ilo; 4-fluoro-piperidin-1-ilo; 3-metoxi-piperidin-1-ilo; 4-etil-piperazin-1-ilo; 4-acetil-piperazin-1-ilo; 3-trifluorometil-piperidin-1-ilo; 4-terc-butil-piperidin-1-ilo; 2-hidroxi-etil-piperazin-1-ilo; 2-metil-pirrolidin-1-ilo; 4-hidroximetil-piperidin-1-ilo; 2-metil-piperidin-1-ilo; pirrolidin-1-ilo; 4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo; 3-trifluorometil-pirrolidin-1-ilo; 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilo; 2-metil-morfolin-4-ilo; (2,6-dimetil-morfolin-4-ilo; 2,2-dietil-morfolin-4-ilo; 3-hidroximetil-morfolin-4-ilo; 2-isobutil-morfolin-4-ilo; 2-hidroximetil-morfolin-4-ilo; 3,3-dimetil-morfolin-4-ilo; 4-metil-piperazin-1-ilo; 4-isopropil-piperazin-1-ilo; piperazin-1-ilo; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; (S)-3-metil-morfolin-4-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; (R)-3-metil-morfolin-4-ilo; 4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilo; 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilo; 4-ciclobutil-piperazin-1-ilo; (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo; 4-oxetan-3-il-piperazin-1-ilo; 3-morfolin-4-il-azetidín-1-ilo; 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilo; 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo; 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo; y 4-piperidin-4-il-piperazin-1-ilo.

25 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman morfolin-4-ilo.

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

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

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

35 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4,4-dimetil-piperidin-1-ilo.

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

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 1-hidroxi-1-metiletil-piperidin-1-ilo.

45 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo.

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

50 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman piperidin-1-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman azetidín-1-ilo.

55 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4,4-difluoro-piperidin-1-ilo.

60 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-metil-piperidin-1-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-metoxi-piperidin-1-ilo.

65 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,3-difluoro-piperidin-1-ilo.

- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-ciano-piperidin-1-ilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-fluoro-piperidin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-metoxi-piperidin-1-ilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-etil-piperazin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-acetil-piperazin-1-ilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-trifluorometil-piperidin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-terc-butil-piperidin-1-ilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-hidroxi-etil-piperazin-1-ilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-metil-pirrolidin-1-ilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-hidroximetil-piperidin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-metil-piperidin-1-ilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman pirrolidin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-trifluorometil-pirrolidin-1-ilo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-metil-morfolin-4-ilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (2,6-dimetil-morfolin-4-ilo).
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2,2-dietil-morfolin-4-ilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-hidroximetil-morfolin-4-ilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-isobutil-morfolin-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-hidroximetil-morfolin-4-ilo.
- 65

- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,3-dimetil-morfolin-4-ilo.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-metil-piperazin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-isopropil-piperazin-1-ilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman piperazin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (S)-3-metil-morfolin-4-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (R)-3-metil-morfolin-4-ilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilo.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-piperidin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-ciclobutil-piperazin-1-ilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-oxetan-3-il-piperazin-1-ilo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-morfolin-4-il-azetidín-1-ilo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-piperidin-4-il-piperazin-1-ilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (4,4-difluoro-piperidin-1-ilo).
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (3-morfolin-4-il-azetidín-1-ilo).
- En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.
- 65

ES 2 644 566 T3

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il). En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 4-metoxi-piperidin-1-ilo.

5 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman [1,4]oxazepan-4-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilo.

10 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-hidroxi-azetidín-1-ilo.

15 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-ciano-pirrolidín-1-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo.

20 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (3R,5S)-dimetil-piperazin-1-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3-fluoro-pirrolidín-1-ilo.

25 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (S)-3-fluoro-pirrolidín-1-ilo.

30 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman piperazin-1-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,3-difluoro- pirrolidín-1-ilo.

35 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 3,3-difluoro-azetidín-1-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2,2,6,6-tetrafluoro-morfolin-4-ilo.

40 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman 2-metoximetil-pirrolidín-1-ilo. En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (S)-2-metoximetil-pirrolidín-1-ilo.

45 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman (3S,4S)-3,4-difluoropirrolidín-1-ilo; 3,4-difluoropirrolidín-1-ilo; y 3-metoxipirrolidín-1-ilo.

50 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es halo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es alquilo C₁₋₆.

55 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es alcoxi C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es halo-alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es halo-alcoxi C₁₋₆.

60 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es halo o metoxi.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es flúor, cloro o metoxi.

65 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es flúor o cloro.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es metoxi.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es cloro.

5 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁷ es flúor.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, Y es -O-.

10 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, Y es -CHR⁸-.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, Z es -O-.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, Z es -CHR⁸-.

15 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, Z está ausente.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁸ es halo.

20 En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁸ es alquilo C₁₋₆.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, R⁸ es oxo.

En determinadas realizaciones de fórmula II o fórmula III, el compuesto objeto puede ser:

25 [5-Fluoro-7-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzofuran-4-il]-morfolin-4-il-metanona;
 Etilamida del ácido 8-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico;
 Isopropilamida del ácido 8-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-
 carboxílico;
 30 Etilamida del ácido 8-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-
 carboxílico;
 [8-(4-Metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-morfolin-4-il-metanona;
 (3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[8-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-
 metanona;
 35 Metilamida del ácido 8-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-
 carboxílico;
 [8-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-pirrolidin-1-il-metanona;
 [8-(4-Metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-pirrolidin-1-il-metanona; o
 [8-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-morfolin-4-il-metanona.

40 La invención también se refiere a una composición que comprende:

un vehículo farmacéuticamente aceptable; y un compuesto tal como se describe en el presente documento.

45 La invención también se refiere a un compuesto tal como se describe en el presente documento para su uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

50 La invención también se refiere a una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento para su uso en la prevención o tratamiento de la enfermedad de Parkinson. También se describe un método para tratar una enfermedad o afección mediada por o asociada de otro modo con el receptor de LRRK2, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesite.

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

55 La enfermedad puede ser un trastorno del SNC, tal como la enfermedad de Alzheimer y la discinesia inducida por L-Dopa.

La enfermedad puede ser un cáncer o un trastorno hiperproliferativo tal como cáncer de riñón, de mama, de próstata, de sangre, papilar o de pulmón, leucemia mielógena aguda o mieloma múltiple.

60 La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria, tal como lepra, enfermedad de Crohn, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. También se describe un método para mejorar la memoria cognitiva, comprendiendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesite.

65

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

Síntesis

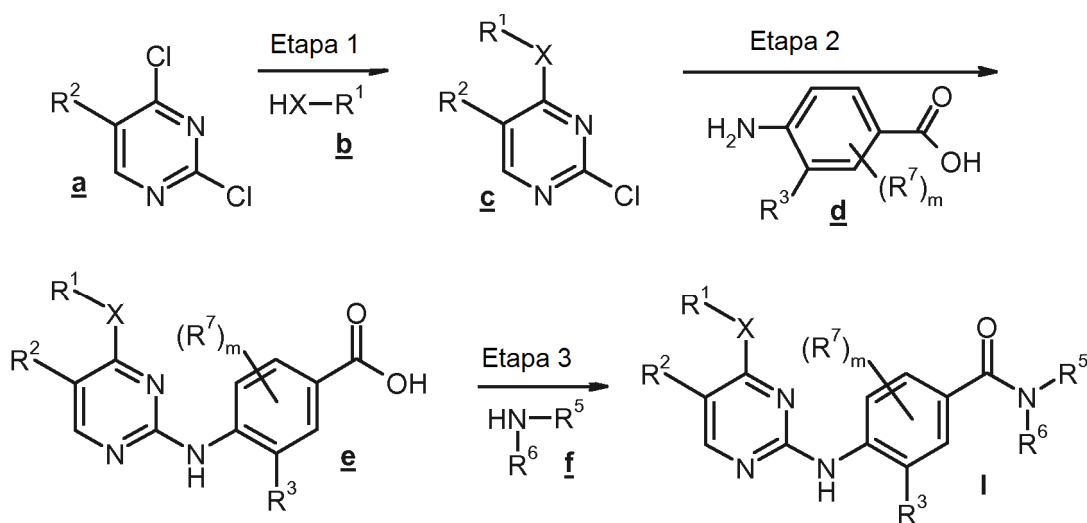
5 Los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante varios métodos ilustrados en los esquemas de reacción sintética ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

10 Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos están o bien disponibles a través de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos para los expertos en la materia siguiendo procedimientos expuestos en referencias como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintética son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y se sugerirán a los expertos en la materia habiéndose referido a la descripción contenida en esta Solicitud.

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

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

30 A continuación, el Esquema A ilustra un procedimiento sintético usable para preparar compuestos específicos de la fórmula I o de la fórmula II, en la que X, m, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen en el presente documento.



ESQUEMA A

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

40 En la etapa 2, el compuesto de pirimidina c se somete a reacción con el compuesto de ácido aminobenzoico d para proporcionar el compuesto de aminopirimidina e. La reacción de la etapa 2 puede tener lugar en un disolvente prótico polar y en presencia de ácido, tal como HCl.

45 En la etapa 3 se realiza una reacción de acoplamiento de amida, en la que el compuesto e se hace reaccionar con la amina f para producir un compuesto de fórmula I o fórmula II de acuerdo con la invención. La reacción de acoplamiento de amida de la etapa 3 puede utilizar diversos reactivos de acoplamiento de amida bien conocidos, tales como carbodiimidas (tales como DCC, DIC, EDC y similares), sales de aminio (tales como HATU, HBTU, TBTU

y similares) o sales de fosfonio (tales como BOP, PyBOP y similares), con o sin la presencia de derivados de benzotriazol, tales como HOBt, HOAt, DhbtOH, y similares. En otras realizaciones, la formación de amida puede conseguirse usando un cloruro o anhídrido de ácido intermedio (no mostrado).

- 5 Son posibles muchas variaciones en el procedimiento del Esquema A y serán evidentes para los expertos en la materia. Los detalles específicos para producir compuestos de la invención se describen en los ejemplos más adelante.

Administración y composición farmacéutica

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

15 En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen 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, de la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y forma de administración, la indicación hacia la cual se dirige la administración, y las preferencias y experiencia del facultativo médico involucrado. Un experto en la materia del tratamiento de tales enfermedades será capaz, sin experimentación innecesaria y apoyándose en el conocimiento personal y en la divulgación de la presente solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

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

30 Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, vehículos o diluyentes, puede ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden estar comprendidas de 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 conmensurada con el intervalo de dosis diaria previsto que se va a emplear. 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 forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, de manera más amplia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por comprimido, son por consiguiente formas de dosificación unitaria representativas.

45 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 comprenden un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador 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 polvos, el vehículo es generalmente un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo está generalmente mezclado con el portador que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos pueden contener de aproximadamente un uno (1) a aproximadamente un setenta (70) por ciento de compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de punto de fusión bajo, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está en asociación con este. De manera similar, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas para chupar pueden estar en formas sólidas adecuadas para la administración oral.

65 Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están pensadas

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

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en dosis unitarias en ampollas, jeringuillas precargadas, contenedores de infusión de pequeños volúmenes o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar dichas formas 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 excipientes incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución para su constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril.

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

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

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo los vehículos conocidos en la técnica que sean adecuados.

Los compuestos objeto pueden formularse para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal mediante medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma única o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto se puede lograr mediante la administración al paciente de un volumen apropiado predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede lograrse, por ejemplo, mediante una bomba de pulverización de atomización medidora.

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

Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para administración por liberación sostenida o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de suministro de fármaco transdérmico o subcutáneo. Estos sistemas de

suministro son ventajosos cuando es necesaria una liberación sostenida del fármaco y cuando es crítica la adhesión del paciente a la pauta de tratamiento. Los compuestos en sistemas de suministro transdérmico se acoplan frecuentemente a un soporte sólido adherido a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de suministro por liberación sostenida se insertan por vía subcutánea en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan al compuesto en una membrana liposoluble, por ejemplo, caucho de silicona o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas pueden estar en formas de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos empaquetados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar del mismo, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.

Otros vehículos farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª Edición, Easton, 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 la enfermedad de Parkinson, demencia de cuerpos de Lewy y enfermedad de Huntington, y para la mejora de la memoria cognitiva en general en sujetos que lo necesiten.

Ejemplos

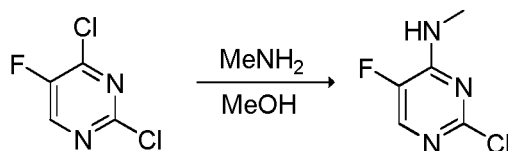
Se proporcionan las siguientes preparaciones y ejemplos para permitir a los expertos en la materia entender y practicar la presente invención con mayor claridad. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino simplemente como ilustrativas y representativas de la misma.

A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF) están en grados Celsius (°C). Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser el necesariamente el resultado de la combinación de dos reactivos que se añadiesen inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se producen en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado. Las siguientes abreviaturas pueden usarse en las Preparaciones y Ejemplos.

LISTA DE ABREVIATURAS

40	AcOH	Ácido acético
	AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
	Atm.	Atmósfera
	(BOC) ₂ O	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
45	DCM	Diclorometano/Cloruro de metileno
	DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	Diisopropiletamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DME	1,2-Dimetoxietano
50	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	Et ₂ O	Éter dietílico
	EtOH	Etanol/Alcohol etílico
55	EtOAc	Acetato de etilo
	HATU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio Metanaminio
	HBTU	Hexafluorofosfato de 0-benzotriazol-1-il- <i>N,N,N'</i> -tetrametiluronio
	HOBT	1-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
60	RP HPLC	Cromatografía líquida de alta presión de fase reversa
	i-PrOH	Isopropanol/alcohol isopropílico
	CLEM	Cromatografía líquida/Espectroscopía de masas
	MeOH	Metanol/Alcohol metílico
	MO	Microondas
65	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
	NMP	1-Metil-2-pirrolidinona

MPa (psi)	Mega Pascales (libras por pulgada cuadrada)
TA	Temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
5 THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina

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

10

En un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación se añadieron 9,0 g de 5-fluoro-2,4-dicloro-pirimidina, 40 ml de metanol y 15 ml de metilamina 8 M en etanol. La reacción se calentó (exotérmico suave) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante ~30 minutos. Un control por TLC (1:1 de EtOAc: heptano) y CLEM mostró la reacción completa. La reacción se concentró para dar 9,77 g de material en bruto, que se purificó en una columna de gel de sílice ejecutando un gradiente de MeOH del 1 % al 10 % en DCM durante 35 minutos para dar 6,77 g de 2-cloro-5-fluoro-*N*-metilpirimidin-4-amina pura.

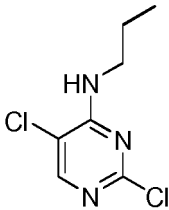
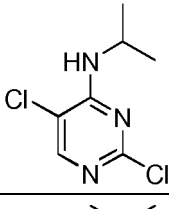
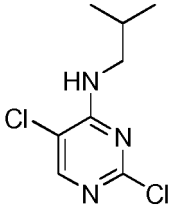
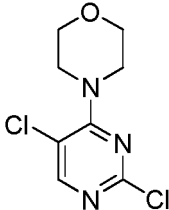

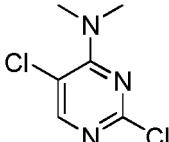
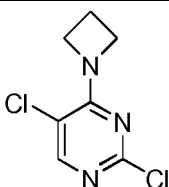
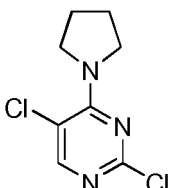
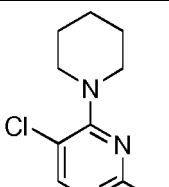
15

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

20

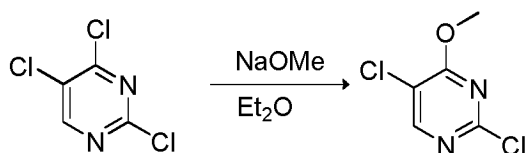
Tabla 1

1	2-cloro-5-cloro- <i>N</i> -metilpirimidin-4-amina	
2	2-cloro-5-bromo- <i>N</i> -metilpirimidin-4-amina	
3	2-cloro-5-trifluorometil- <i>N</i> -metilpirimidin-4-amina	
6	2-cloro-5-metoxi- <i>N</i> -metilpirimidin-4-amina	
8	2-cloro-5-fluoro- <i>N,N</i> -dimetilpirimidin-4-amina	
9	2-cloro-5-cloro- <i>N</i> -etilpirimidin-4-amina	

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

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

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



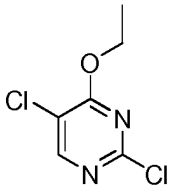
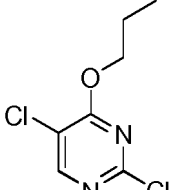
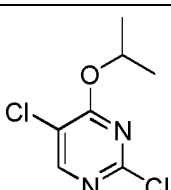
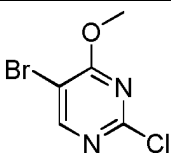
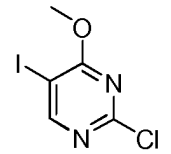
5

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

10

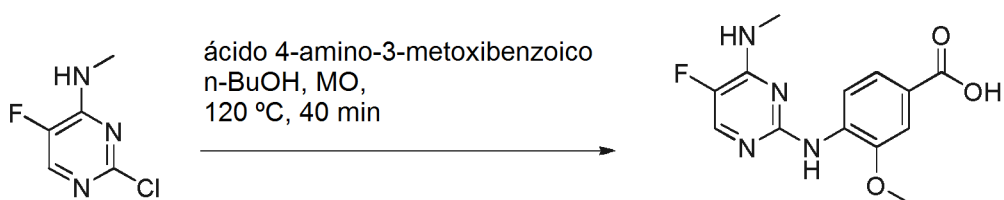
Se usó el mismo método para preparar los compuestos mostrados en la Tabla 2 a continuación, usando los alcoholes disponibles en el mercado apropiados y las 2,4-dicloropirimidinas apropiadamente sustituidas.

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	

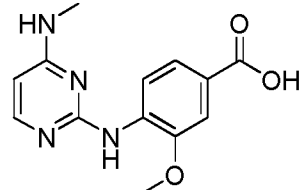
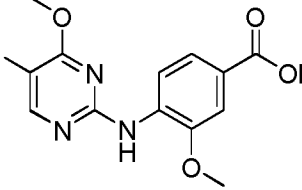
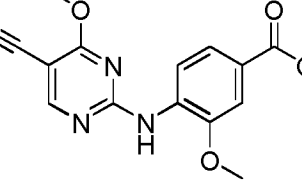
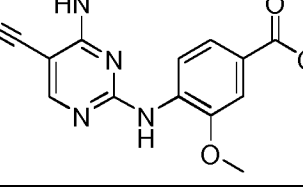
5

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

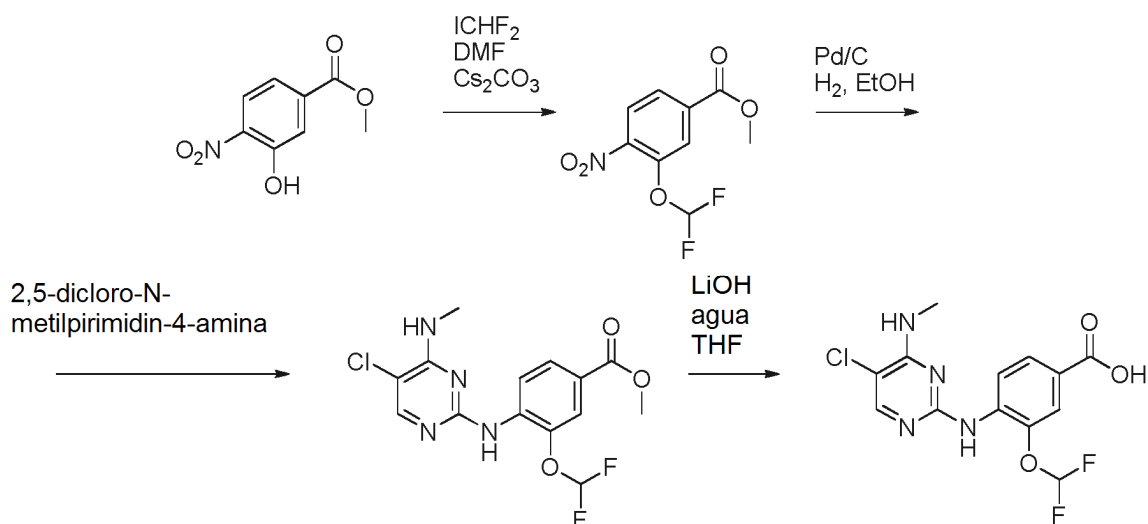


- 10 Una mezcla de 50 mg 2-cloro-5-fluoro-*N*-metilpirimidin-4-amina, 57 mg de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico, 0,1 ml de HCl 4 N en 1,4-dioxano y 1 ml de *N*-butanol se puso en un vial para microondas de abertura fácil de 10 ml (CEM Corp.) y se calentó con microondas a 120 °C durante 40 min. La reacción se controló por CL/EM. El sólido precipitado se filtró para producir 80 mg de ácido 4-(5-fluoro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico.
- 15 El mismo método se usó para preparar los compuestos mostrados en la Tabla 3 más adelante, usando las aminas adecuadas y las 2-cloropirimidinas adecuadamente sustituidas.

1	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico	
2	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)benzoico	
3	ácido 3-metoxi-4-(5-metoxi-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)benzoico	
5	ácido 4-(5-cloro-4-propoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico	
7	ácido 4-(5-cloro-4-isopropoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico	
8	ácido 4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico	
10	ácido 4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico	
11	ácido 4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico	

12	ácido 3-metoxi-4-(4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)benzoico	
13	ácido 4-(5-yodo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico	
14	ácido 4-(5-ciano-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico	
15	ácido 4-(5-ciano-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico	

Preparación 4: ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(difluorometoxi)benzoico



5

A una solución enfriada de 1 g de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo, 3,31 g de carbonato de cesio en 20 ml de DMF, se le añadieron cuidadosamente 1,5 equivalentes de difluoroyodometano. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se siguió por TLC. Tras finalizar la reacción, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar 1,2 g de 3-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoato de metilo.

10

Se puso 3-(difluorometoxi)-4-nitrobenzoato de metilo (0,9 g) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y se disolvió en 30 ml de etanol. Se añadió cuidadosamente Pd/C (0,15 g, Pd al 10 %) y se acopló un globo de hidrógeno al matraz. La reacción se agitó vigorosamente durante una noche. Después de comprobar por TLC, la reacción se filtró a través de una capa de celite y se concentró para dar 0,6 g de 4-amino-3-(difluorometoxi)benzoato de metilo, que se usó sin purificación adicional.

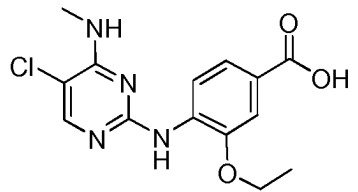
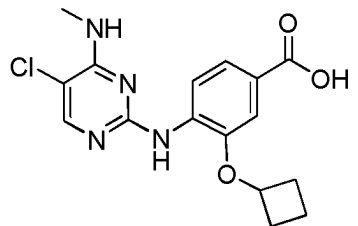
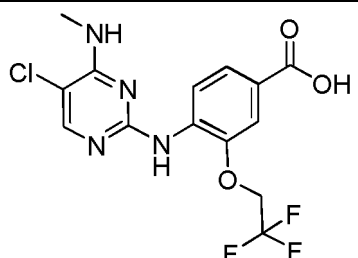
15

Se pusieron 4-amino-3-(difluorometoxi)benzoato de metilo (70 mg), 2,5-dicloro-*N*-metilpirimidin-4-amina, 0,1 ml de HCl 4 N/dioxano y 1 ml de *n*-butanol en un vial para microondas. La reacción se calentó durante 30 minutos a 150 °C y se supervisó por CLEM. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 100 mg de 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(difluorometoxi)benzoato de metilo puro.

Se disolvió 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(difluorometoxi)benzoato de metilo (500 mg) en 5 ml de THF y 5 ml de agua. Después de la disolución, se añadieron 234 mg de hidróxido de litio y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se comprobó por CLEM y después se acidificó cuidadosamente con HCl 1 N y se repartió con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 250 mg de ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(difluorometoxi)benzoico.

De forma análoga se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla 4.

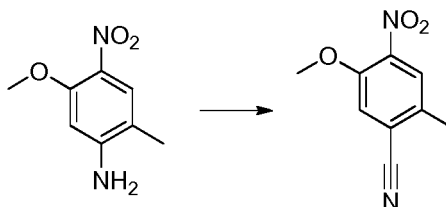
15 Tabla 4

1	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-etoxibenzoico	
2	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-ciclobutoxibenzoico	
3	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico	

Preparación 5: (4-amino-5-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona

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

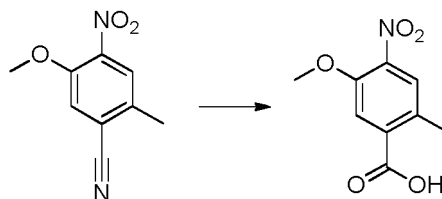
20



25

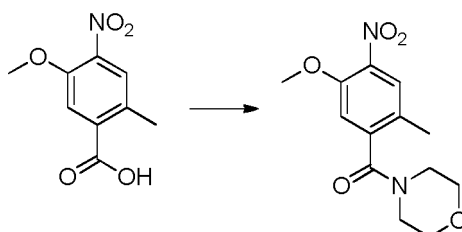
30

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 °C se añadió HCl conc. (5,6 ml). Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (2,25 g, 32,6 mmol) en agua (7,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min. Después, la mezcla se añadió gota a gota a una mezcla de cianuro de cobre (3,75 g, 42 mmol) y cianuro sódico (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 2 M (ac.) (50 ml) y salmuera (50 ml). La fracción orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con iso-hexano y se secó para dar 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (4,62 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCl_Bicarb_MeCN): [M] = 192 a 3,19 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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

- 5 Una mezcla de 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (2,0 g, 10,4 mmol) en AcOH (20 ml), agua (20 ml) y ácido sulfúrico conc. (20 ml) se calentó a 120 °C durante 10 h. Se añadieron agua (100 ml) y DCM (100 ml) y la mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío para dar ácido 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoico (2,0 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Formic_MeCN): [M - H]⁻ = 210 a 3,37 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

10

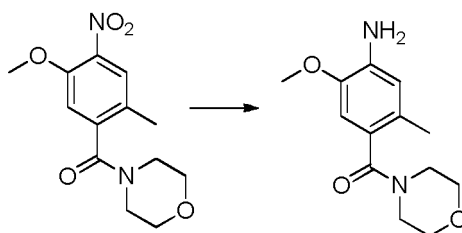
Etapa 3: (5-metoxi-2-metil-4-nitrofenil)(morfolino)metanona

- 15 A ácido 5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoico (2,0 g, 9,47 mmol) en DCM (50 ml) se añadieron DIPEA (8,3 ml, 47 mmol) y HATU (3,96 g, 10,4 mmol), seguido de morfolina (0,83 ml, 9,47 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 5 h y después se añadieron agua (50 ml) y DCM (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en iso-hexano) dio (5-metoxi-2-metil-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (2,5 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Formic_MeCN): [M + H]⁺ = 281 a 3,17 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,85-3,76 (m, 4H), 3,61 (dd, 2H), 3,23 (dd, 2H), 2,30 (s, 3H).

20

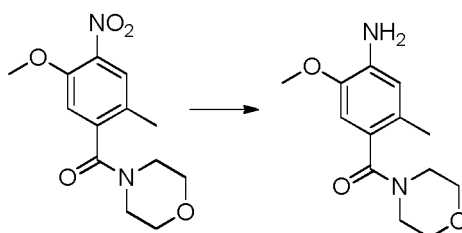
Etapa 4: (4-amino-5-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona (método 1)

25



- 30 A (5-metoxi-2-metil-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (324 mg, 1,16 mmol) en etanol (20 ml) y agua (2 ml) se añadió SnCl₂·H₂O (1,05 g, 4,64 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 36 h y después se añadieron una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (20 ml) y DCM (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío para dar (4-amino-5-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona (268 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Formic_MeCN): [M + H]⁺ = 251 a 2,14 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,60 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,87-3,52 (m a, 6H), 3,84 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,36-3,23 (m a, 2H), 2,17 (s, 3H).

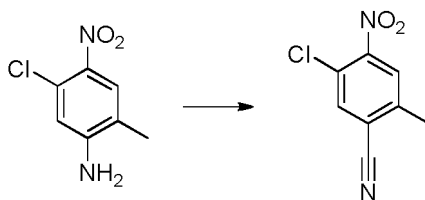
35

Etapa 4: (4-amino-5-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona (método 2)

A (5-metoxi-2-metil-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (1,76 g, 6,3 mmol) en etanol (25 ml) y agua (25 ml) se añadieron cloruro de amonio (1,72 g, 31,5 mmol) y polvo de hierro (1,41 g, 25,2 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas y después se filtró a través de celite y se lavó a su través de con etanol. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico/éter de petróleo 40-60 y se secó para dar (4-amino-5-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona (1,31 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

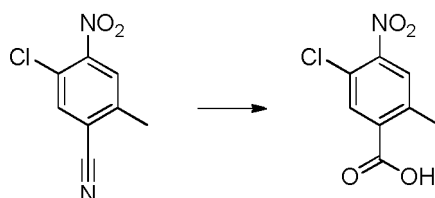
Preparación 6: (4-amino-5-cloro-2-metilfenil) (morfolino) metanona

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



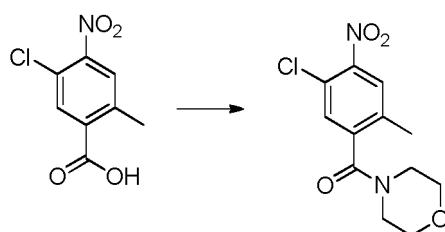
A 5-cloro-2-metil-4-nitroanilina (5 g, 26,8 mmol) en una mezcla de acetona (17,5 ml) y agua (19 ml) a 0 °C se añadió HCl conc. (5,6 ml). Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (2,25 g, 32,6 mmol) en agua (7,5 ml) y la mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 30 min. Después, la mezcla se añadió gota a gota a una mezcla de cianuro de cobre (3,75 g, 42 mmol) y cianuro sódico (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 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 2 M (ac.) (50 ml) y salmuera (50 ml). La fracción orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se suspendió en una mezcla 1:1 de éter dietílico:iso-hexano. El sólido formado se retiró por filtración y se lavó con iso-hexano y se secó. Se aislaron fracciones adicionales del filtrado y se combinaron con la fracción sólida inicial para dar 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzonitrilo (3,22 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Formic_MeCN): [M + H]⁺ = 197 a 3,97 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,80 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).

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



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 °C durante 5 h. Se añadió agua (100 ml) y el sólido se retiró por filtración y se secó para dar ácido 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzoico (905 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M - H]⁻ = 214 a 2,12 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

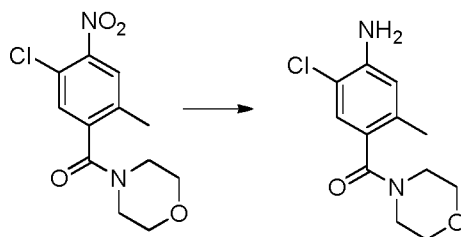
Etapa 3: (5-cloro-2-metil-4-nitrofenil)(morfolino)metanona



A ácido 5-cloro-2-metil-4-nitrobenzoico (197 mg, 0,91 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron trietilamina (0,13 ml, 0,91 mmol) y HATU (345 mg, 0,91 mmol), seguido de morfolina (0,08 ml, 0,91 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 18 h y después se añadieron agua (10 ml) y DCM. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en iso-hexano) dio (5-cloro-2-metil-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (244 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 285 a 3,05 min. RMN ¹H

(400 MHz, CDCl₃): δ 7,76 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,83-3,76 (m, 4H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

Etapas 4: (4-amino-5-cloro-2-metilfenil)(morfolino)metanona



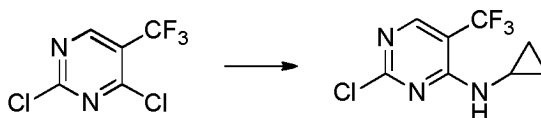
5

A (5-cloro-2-metil-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (244 mg, 0,86 mmol) en etanol (6 ml) y agua (0,6 ml) se añadió SnCl₂·H₂O (776 mg, 3,44 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 5 h y después se añadieron una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (10 ml) y DCM (10 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío para dar (4-amino-5-cloro-2-metilfenil)(morfolino)metanona (203 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Formic_MeCN): [M + H]⁺ = 255 a 2,84 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,07 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,10 (s a, 2H), 3,84-3,53 (m a, 6H), 3,36-3,24 (m a, 2H), 2,21 (s, 3H).

10

Preparación 7: 2-cloro-N-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina

15



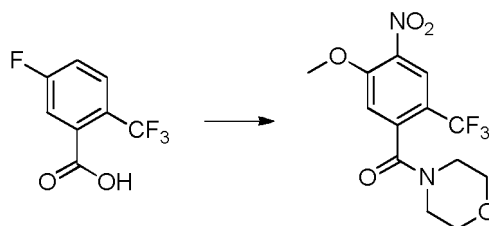
20

A 2,4-dicloro-5-(trifluorometil)pirimidina (1,25 g, 5,8 mmol) en metanol (4 ml) a 0 °C se añadió ciclopropilamina (0,69 ml, 10 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 4 h y después se añadieron DCM (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 0-100 % en iso-hexano) dio 2-cloro-N-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (472 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 238 a 3,64 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,56 (s a, 1H), 3,03-2,93 (m, 1H), 0,99-0,89 (m, 2H), 0,65-0,60 (m, 2H).

25

Preparación 8: (4-amino-5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino) metanona

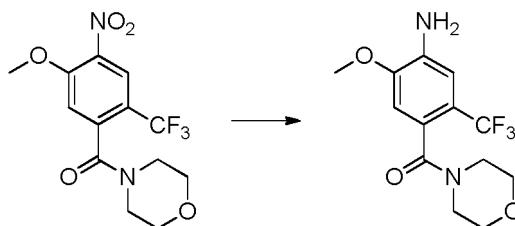
Etapas 1: (5-metoxi-4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona



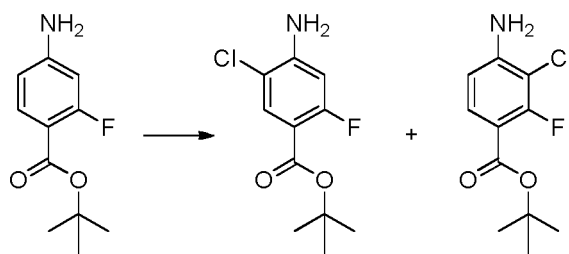
30

A ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoico (1 g, 4,8 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (5 ml) a 0 °C se le añadió cuidadosamente gota a gota ácido nítrico concentrado (5 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se vertió en una mezcla de hielo/agua (75 ml) y después se extrajo con EtOAc (75 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (75 ml) y se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío y la mitad del residuo se añadió a una solución de metóxido sódico en THF [formada mediante la adición de hidruro sódico (220 mg, 60 % en aceite, 5,5 mmol) a una mezcla de THF (5 ml) y metanol (0,12 ml, 2,9 mmol)]. La mezcla se agitó a TA durante 3 h y después se añadieron DCM (20 ml) y HCl acuoso 2 M (5 ml). La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (24 ml) y después se añadieron DIPEA (0,48 ml, 7,2 mmol) y HATU (1,1 g, 2,9 mmol), seguido de morfolina (0,15 ml, 2,9 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 4 h y después se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en iso-hexano) dio (5-metoxi-4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona (350 mg, 4 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 335 a 3,33 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,96-3,59 (m, 4H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,22-3,17 (m, 2H).

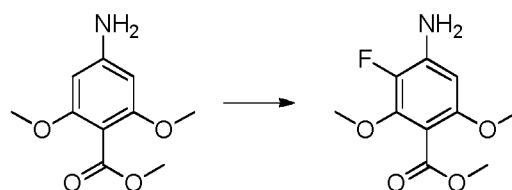
45

Etapa 2: (4-amino-5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino) metanona

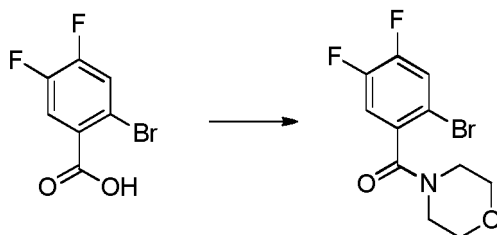
- 5 A (5-metoxi-4-nitro-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona (349 mg, 1,04 mmol) en etanol (20 ml) y agua (2 ml) se añadió SnCl₂·H₂O (941 mg, 4,16 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 2 h y después se añadieron una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (20 ml) y DCM (20 ml). La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío para dar (4-amino-5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona (250 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 305 a 2,87
- 10 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,94 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,92-3,67 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,25-3,19 (m, 2H).

Preparación 9: 4-Amino-5-cloro-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo y 4-amino-3-cloro-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

- 15 A una solución de *N*-clorosuccinimida (950 mg, 7,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se le añadió gota a gota una solución de 4-amino-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (1,5 g, 7,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (22 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se añadieron una solución de salmuera (80 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se recogió y se lavó tres veces con salmuera (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 4 % en iso-hexano) dio 4-amino-5-cloro-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (400 mg, 23 %, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 6,46 (s a, 2H), 1,52 (s, 9H)) y 4-amino-3-cloro-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (490 mg, 28 %, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,52 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,2 Hz y J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (s a, 2H), 1,53 (s, 9H)) ambos en forma de un sólido de color blanco.
- 20
- 25

Preparación 10: 4-amino-3-fluoro-2,6-dimetoxibenzoato de metilo

- 30 A una solución de 4-amino-2,6-dimetoxibenzoato de metilo (510 mg, 2,42 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 0 °C se añadió Selectfluor® (940 mg, 2,66 mmol). La mezcla se agitó 30 minutos a 0 °C y después se añadió agua (10 ml). La reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se pasaron a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en iso-hexano) dio 4-amino-3-fluoro-2,6-dimetoxibenzoato de metilo (114 mg, 20 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,05 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).
- 35
- 40

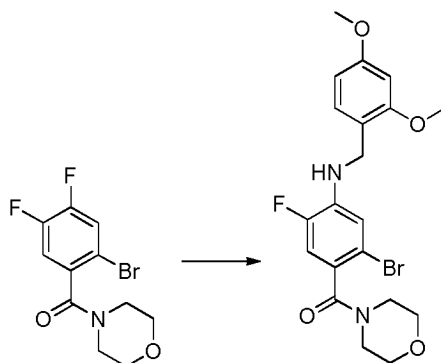
Preparación 11: (2-Bromo-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-5-fluorofenil) (morfolino)metanonaEtapa 1: (2-Bromo-4,5-difluorofenil)(morfolino)metanona

5

Se agitaron ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (2,00 g, 8,44 mmol), DIPEA (2,18 g, 16,88 mmol) y HATU (3,85 g, 10,13 mmol) a temperatura ambiente durante 20 min en diclorometano (120 ml). Se añadió morfolina (0,88 g, 10,13 mmol) y después la reacción se agitó durante 2 horas. El diclorometano se retiró y el residuo resultante se repartió 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 pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/isohexano) para proporcionar (2-bromo-4,5-difluorofenil)(morfolino)metanona (2,5 g, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (dd, J = 9,42, 6,99 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,57, 7,88 Hz, 1H), 3,88-3,69 (m, 5H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,33-3,17 (m, 2H).

10

15

Etapa 2: (2-Bromo-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-5-fluorofenil) (morfolino)metanona

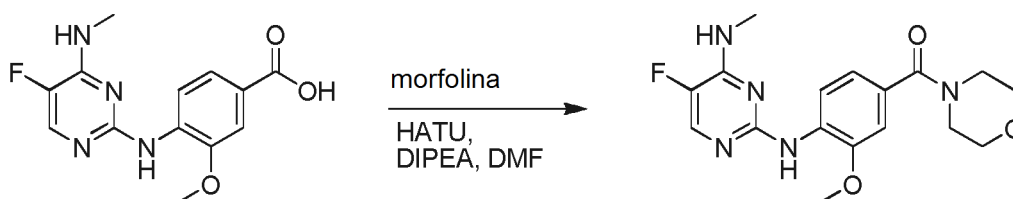
20

Una solución de (2-bromo-4,5-difluorofenil)(morfolino)metanona (1,00 g, 3,27 mmol) y 3,4-dimetoxibencilamina (601 mg, 3,60 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se trató con fosfato potásico dibásico (2,88 g, 13,07 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a 80 °C durante 48 h. La reacción se dejó enfriar, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), después se pasaron a través de un cartucho de separación de fases y después se evaporaron para proporcionar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 %/isohexano) para proporcionar (2-bromo-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-5-fluorofenil)-(morfolino)metanona (200 mg, 13 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16-7,14 (m, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,49-6,42 (m, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 5H), 3,67-3,56 (m, 1H), 3,35-3,25 (s a, 1H), 3,25 (s a, 1H).

25

30

Referencias

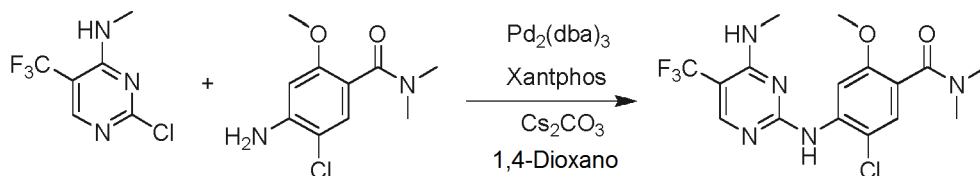
Ejemplo 1: (4-(5-fluoro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona

35

Una mezcla de 100 mg de ácido 4-(5-fluoro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico, 47 µl de morfolina, 205 mg de HATU, 188 ml de diisopropiletilamina en 1 ml de dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se comprobó por CLEM y se encontró que estaba completa. La reacción se diluyó

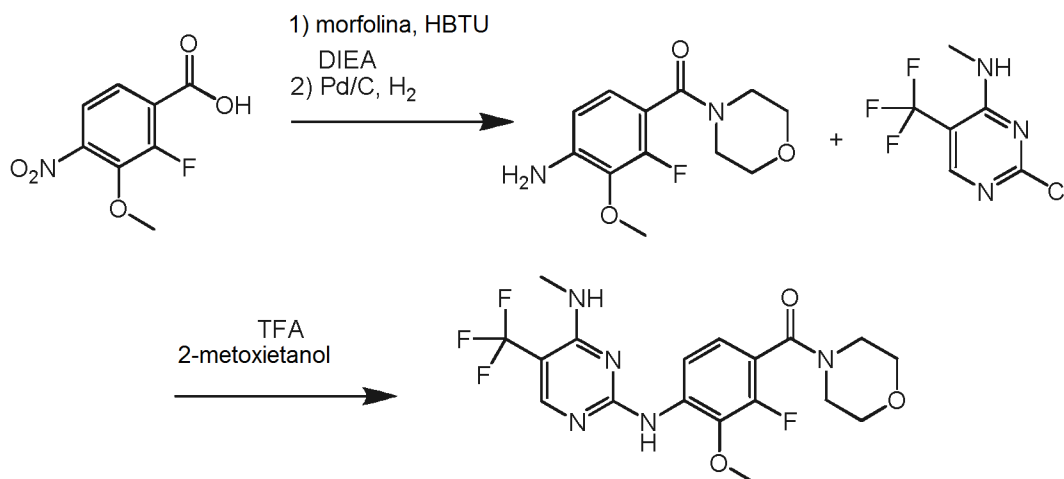
con EtOAc y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir 12 mg de (4-(5-fluoro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona.

5 **Ejemplo 2: 5-Cloro-2-metoxi-4-*N,N*-dimetil-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida**



10 Una mezcla de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-*N,N*-dimetilbenzamida (110 mg, 0,48 mmol), 2-cloro-4-(metil-amino)-5-trifluorometilpirimidina (50 mg, 0,23 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (11 mg, 0,012 mmol), Xantphos (14 mg, 0,024 mmol) y carbonato de cesio (235 mg, 0,72 mmol) en 1,4-dioxano se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos antes de calentarse a 100 °C durante 2 horas. La mezcla enfriada se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se trituró en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido, 45 mg, 47 %.

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

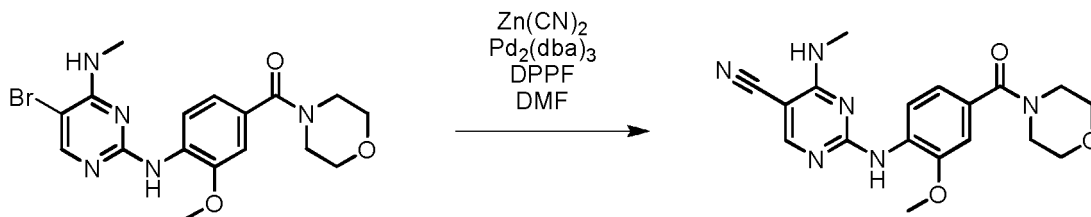


20 A una suspensión de ácido 2-fluoro-3-metoxi-4-nitrobenzoico (180 mg, 0,97 mmol) en DCM (8 ml) se le añadieron morfolina (0,17 ml, 1,9 mmol), DIEA (0,25 ml) y HBTU (0,4 g, 1,05 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar (2-fluoro-3-metoxi-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (0,20 g, 83 %).

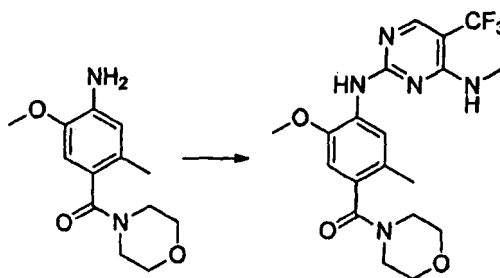
25 Una suspensión de (2-fluoro-3-metoxi-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (0,20 g) y paladio sobre carbono (0,1 g, 10 % en peso) en etanol se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Después, la reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar (4-amino-2-fluoro-3-metoxifenil)(morfolino)metanona.

30 Una mezcla de (4-amino-2-fluoro-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (0,18 g, 0,72 mmol) y 2-cloro-*N*-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (0,10 g, 0,47 mmol) en una solución de 2-metoxietanol (2 ml) y TFA (0,055 ml) se agitó a 95 °C durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título.

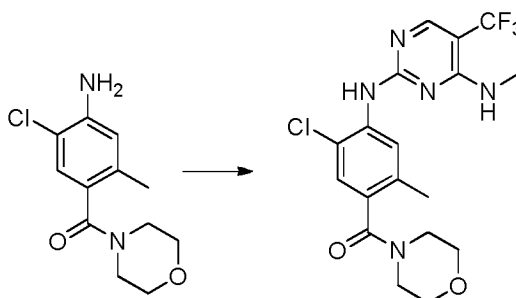
35

Ejemplo 4: 2-[2-Metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metilamino-pirimidin-5-carbonitrilo

5 Una mezcla de (4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (80 mg, 0,19 mmol), cianuro de cinc (50 mg, 0,42 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (9 mg, 0,09 mmol), DPPF (11 mg, 0,02 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 105 °C en un tubo a presión durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (70 mg, 82 %). Más adelante en la Tabla 5 se muestran compuestos adicionales preparados usando el procedimiento anterior.

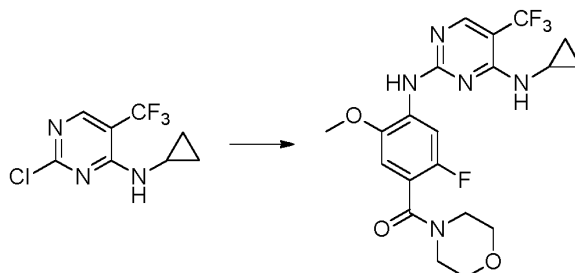
Ejemplo 5**(5-metoxi-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona**

15 Una mezcla de (4-amino-5-metoxi-2-metilfenil)(morfolino)metanona (2,12 g, 8,47 mmol), 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (1,79 g, 8,47 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (1,62 g, 8,47 mmol) en dioxano (80 ml) se calentó a 100 °C durante 18 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y DCM (100 ml), la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en iso-hexano) dio (5-metoxi-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona (2,1 g, 58 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 426 a 2,59 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,25 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (d a, 4H), 3,59 (s a, 2H), 3,31 (s a, 2H), 3,12 (d, 3H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 6: (5-cloro-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona

30 Una mezcla de (4-amino-5-cloro-2-metilfenil)(morfolino)metanona (79 mg, 0,31 mmol), 2-cloro-N-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (66 mg, 0,31 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (59 mg, 0,31 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 100 °C durante 4 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml) y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar (5-cloro-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona (71 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 430 a 3,47 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,30 (s a, 1H), 3,79 (d a, 4H), 3,60 (s a, 2H), 3,32 (s a, 2H), 3,11 (d, 3H), 2,32 (s, 3H).

40

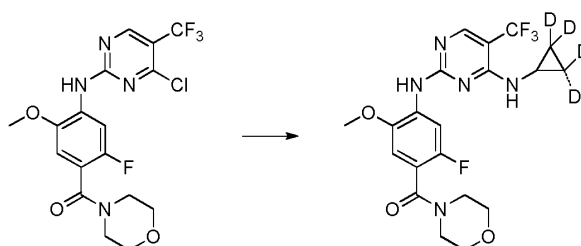
Ejemplo 7: (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona

5

A 2-cloro-*N*-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (237 mg, 1 mmol) en dioxano (3 ml) se añadió pTSA (190 mg, 1 mmol) y ácido 4-amino-2-fluoro-5-metoxibenzoico (185 mg, 1 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h y después la mezcla se dejó enfriar a TA. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con dioxano y éter dietílico y después se secó. El residuo se suspendió en DCM (5 ml) y después se añadieron DIPEA (0,1 ml, 1,5 mmol) y HATU (228 mg, 0,6 mmol), seguido de morfolina (0,03 ml, 0,6 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 4 h y después se añadieron DCM (10 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La fase orgánica separada se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 0-10 % en DCM) dio (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona (36 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 456 a 2,93 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84-3,76 (m, 4H), 3,68 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,44 (s a, 2H), 2,94-2,87 (m, 1H), 1,03-0,96 (m, 2H), 0,70-0,65 (m, 2H).

10

15

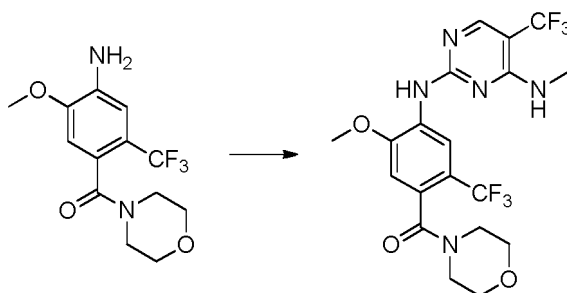
20 Ejemplo 8: (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona

25

A una solución de (4-(4-cloro-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)-(morfolino)metanona (120 mg, 0,28 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió pTSA (52 mg, 0,28 mmol) y D4-ciclopropilamina (17 mg, 0,28 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. La LSRM de la muestra en bruto indicó únicamente un 10 % de material deseado. Se añadieron DIPEA (100 µl, 0,56 mmol) y D4-ciclopropilamina (17 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante una hora. Después de volver a temperatura ambiente, se añadieron DCM (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La fase orgánica separada se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar (4-(4-(ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)-metanona (42 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 460 a 3,41 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 4H), 3,69-3,67 (m, 2H), 3,44-3,43 (m, 2H).

30

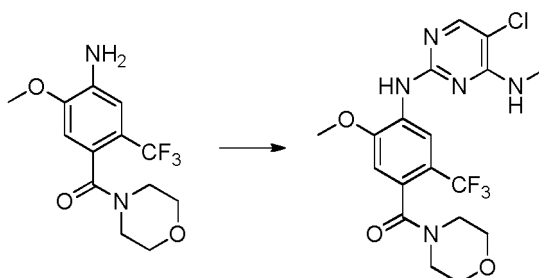
35

Ejemplo 9: (5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona

40

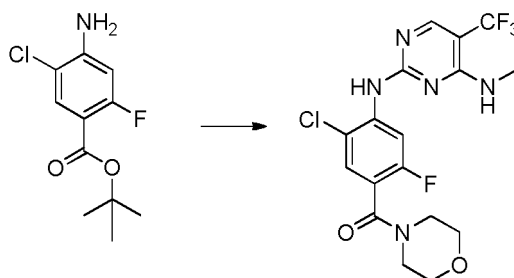
Una mezcla de (4-amino-5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona (94 mg, 0,31 mmol), 2-cloro-*N*-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (66 mg, 0,31 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (59 mg, 0,31 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml) y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar (5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona (111 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 480 a 3,32 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,34 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,83-3,68 (m, 3H), 3,65-3,55 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,13 (d, J = 4,7 Hz, 3H).

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

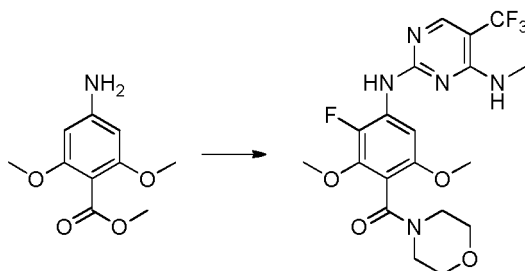


Una mezcla de (4-amino-5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona (94 mg, 0,31 mmol), 2,5-dicloro-*N*-metilpirimidin-4-amina (55 mg, 0,31 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (59 mg, 0,31 mmol) en dioxano (4 ml) se calentó a 100 °C durante 36 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y DCM (10 ml) y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10 % en isohexano) dio (4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)(morfolino)metanona (11 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 446 a 3,60 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,97 (s, 1H), 8,40 (s a, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,59 (c, J = 4,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 3H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 2H), 3,13 (d, J = 4,9 Hz, 3H).

Ejemplo 11: (5-cloro-2-fluoro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona



Una solución de 4-amino-5-cloro-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo (50 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después la reacción se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en dioxano (3 ml) y después se añadieron 2-cloro-*N*-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (42 mg, 0,20 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (38 mg, 0,20 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de volver a temperatura ambiente, se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (3 ml) y después se añadieron DIPEA (140 µl, 0,8 mmol) y HATU (85 mg, 0,22 mmol), seguido de morfolina (18 µl, 0,2 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 4 h y después se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar (5-cloro-2-fluoro-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona (25 mg, 28 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Bicarb_MeCN): [M + H]⁺ = 434 a 3,02 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,30 (s a, 1H), 3,80-3,77 (m, 4H), 3,66-3,68 (m, 2H), 3,41-3,39 (m, 2H), 3,12 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

Ejemplo 12: (3-fluoro-2,6-dimetoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-ilamino)-fenil)(morfolino)metanona

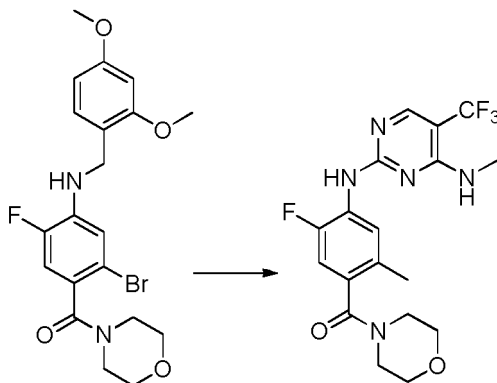
5

Una mezcla de 4-amino-3-fluoro-2,6-dimetoxibenzoato de metilo (114 mg, 0,5 mmol) y NaOH 1 N (1,5 ml) en etanol (5 ml) se calentó a 60 °C durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en agua (2 ml), se enfrió en un baño de hielo y se acidificó mediante la adición gota a gota de HCl 2 N a pH 3. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en DCM (10 ml) y después se añadieron DIPEA (260 µl, 1,5 mmol) y HATU (208 mg, 0,6 mmol), seguido de morfolina (66 µl, 0,75 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA durante una hora y después se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La mezcla se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se recogió en dioxano (2 ml) y después se añadieron 2-cloro-*N*-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (105 mg, 0,5 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (95 mg, 0,50 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 30 minutos. Después de volver a temperatura ambiente, se añadieron DCM (10 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar (3-fluoro-2,6-dimetoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-fenil)(morfolino)metanona (18 mg, 8 % en tres etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (10cm_ESCI_Formic_MeCN): [M + H]⁺ = 460 a 3,32 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (s, 1H), 8,04 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (s a, 1H), 5,30 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85-3,82 (m, 5H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,75-3,73 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 2H), 3,11 (d, J = 4,8 Hz, 3H).

10

15

20

Ejemplo 13: (5-Fluoro-2-metil-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)amino)-fenil)(morfolino)metanona

25

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de 2-bromo-4-((2,4-dimetoxibencil)amino)-5-fluorofenil(morfolino)metanona (205 mg, 0,45 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la reacción se evaporó a sequedad. El residuo resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se recogió y se filtró a través de un cartucho de separación de fases y se evaporó al vacío. El residuo se añadió a una mezcla de 2-cloro-*N*-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (77 mg, 0,36 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (68,5 mg, 0,36 mmol) en dioxano (3 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y DCM (20 ml) y la fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se retiró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en iso-hexano) dio un sólido, que después se añadió a una mezcla de ácido metilborónico (75 mg, 1,26 mol), carbonato potásico (124 mg, 0,9 mmol) y tetraquis paladio (31 mg, 0,027 mmol) en agua desgasificada (0,8 ml) y dioxano desgasificado (5,5 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno, después se calentó a 100 °C durante 18 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de una frita hidrófoba y se evaporaron. El material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar (5-fluoro-2-metil-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil)(morfolino)metanona (30 mg, 16 % en 3 etapas). CLEM (10cm_ESCI_Formic_MeCN): [M + H]⁺ = 415 a 3,12 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,17 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 4H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,22-

30

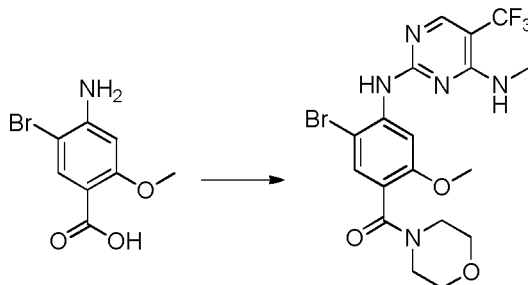
35

40

3,18 (m, 2H), 2,89 (d, J = 4,27 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 14: 5-bromo-2-metoxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil(morfolino)metanona

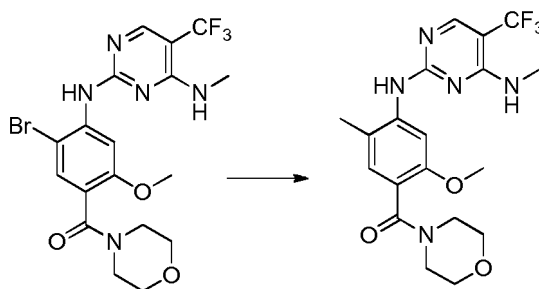
5



Se agitaron ácido 4-amino-5-bromo-2-metoxibenzoico (1,09 g, 4,42 mmol), DIPEA (1,14 g, 8,84 mmol) y HATU (2,02 g, 5,3 mmol) a temperatura ambiente durante 20 min en diclorometano (60 ml). Se añadió morfolina (0,77 g, 8,84 mmol) y después la reacción se agitó durante 2 h. El diclorometano se retiró y el residuo resultante se repartió 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 pasaron a través de un cartucho de separación de fases y se concentraron. El material resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50-100 %/isohexano) para dar un sólido, que se añadió a una mezcla de 2-cloro-*N*-metil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (671 mg, 3,17 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (603 mg, 3,17 mmol) en dioxano (70 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La solución resultante se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las porciones orgánicas combinadas se filtraron a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron para proporcionar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25-75 %/isohexano) y el residuo resultante se trituró con éter dietílico: éter de petróleo (1:1) para proporcionar 5-bromo-2-metoxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil(morfolino)metanona (340 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 15: (2-Metoxi-5-metil-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil(morfolino)metanona

25

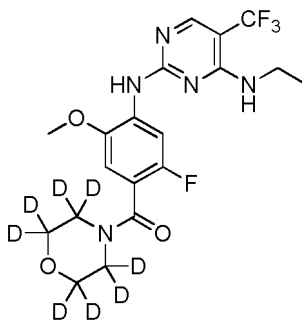


Se añadió 5-bromo-2-metoxi-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil(morfolino)-metanona (340 mg, 0,69 mmol) a una mezcla de ácido metil borónico (217 mg, 3,64 mmol), carbonato potásico (359 mg, 2,6 mmol) y tetraquis paladio (90 mg, 0,078 mmol) combinados en agua desgasificada (3 ml) y dioxano desgasificado (20 ml) en un tubo de reacción. El tubo de reacción se purgó con nitrógeno, se cerró herméticamente y después se calentó a 100 °C durante 18 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las porciones orgánicas combinadas se filtraron a través de un cartucho de separación de fases y se evaporaron. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25-75 %/isohexano) y el material impuro resultante se purificó por HPLC de fase inversa para dar (2-metoxi-5-metil-4-((4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)fenil(morfolino)metanona (16 mg, 6 %). CLEM (10 cm_ESCI_bicarb_MeOH): [M + H]⁺ = 426 a 3,32 min. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80-3,70 (m, 4H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,36-3,19 (m, 2H), 3,09 (d, J = 4,73 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H).

30

35

40

Ejemplo 16: (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(D8-morfolino)metanona

5

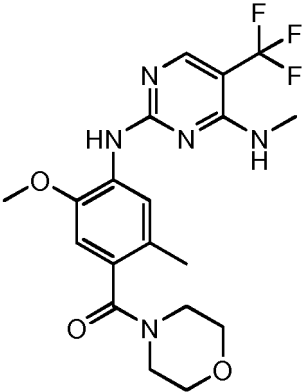
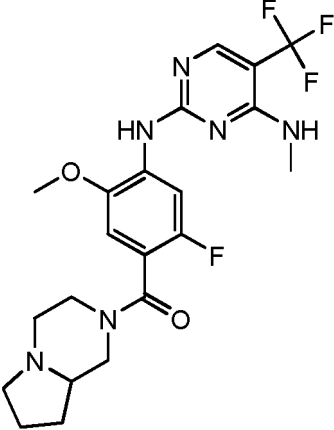
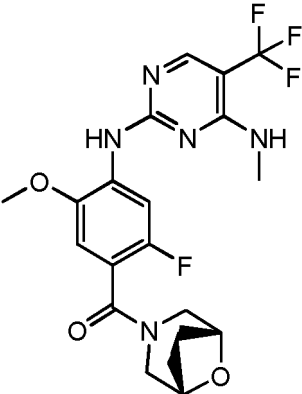
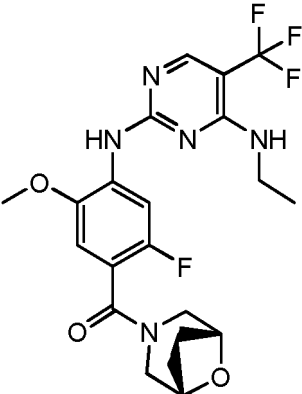
Se preparó (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(D8-morfolino)metanona como se ha descrito anteriormente, usando morfolina perdeuterada: CLEM (10cm_ESCI_Formic_MeCN): $[M + H]^+ = 452$ a 3,77 min. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 5,2 (1H, s a), 3,92 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

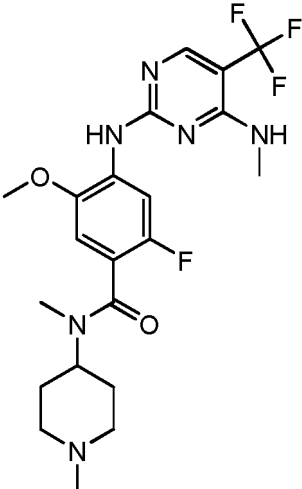
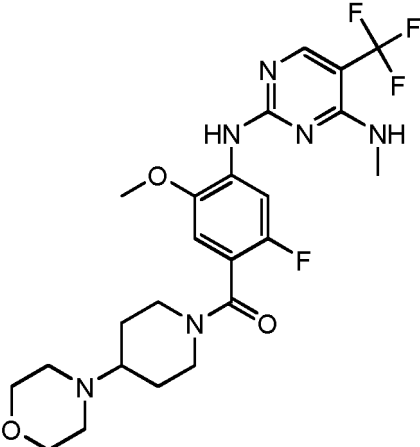
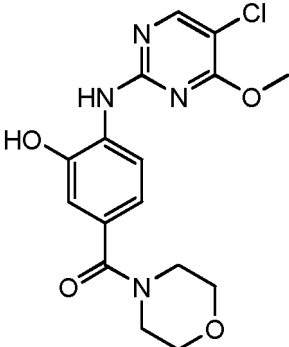
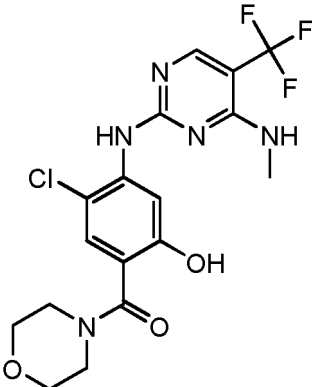
10

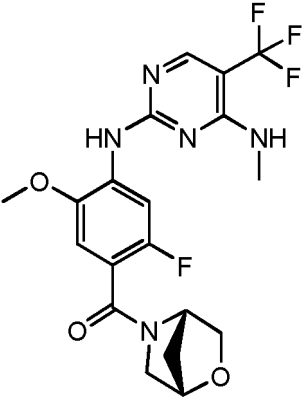
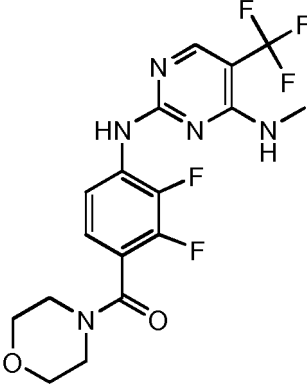
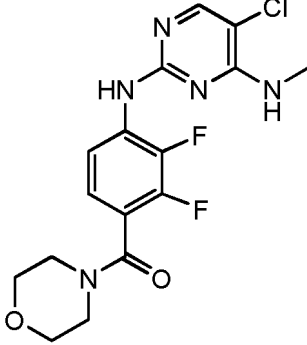
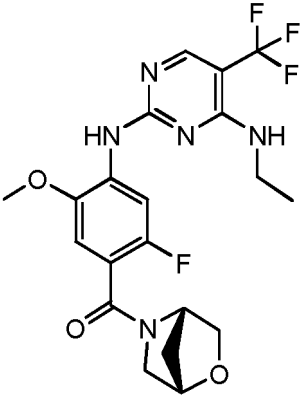
En la Tabla 5 se muestran compuestos de acuerdo con la invención preparados usando los procedimientos anteriores, junto con valores de K_i de LRRK2 (micromolar).

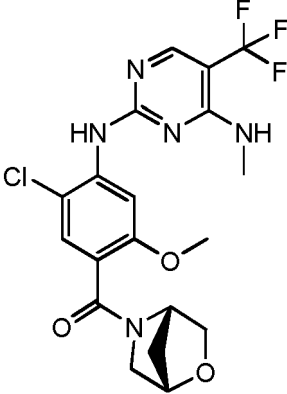
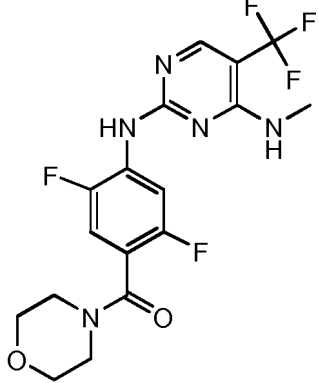
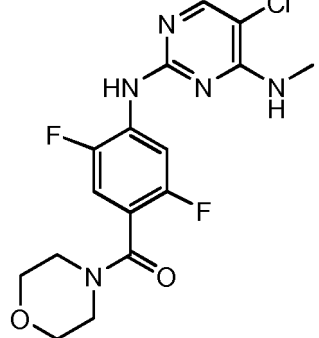
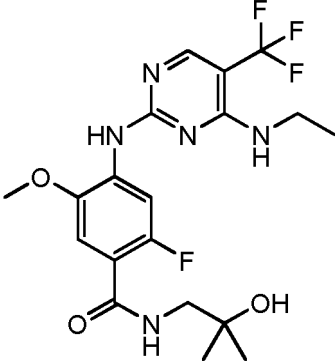
Tabla 5

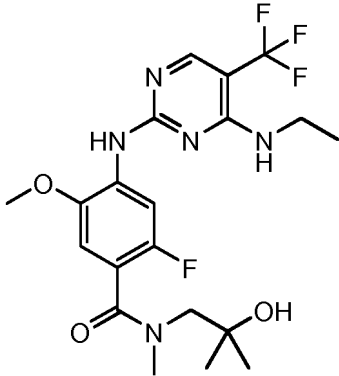
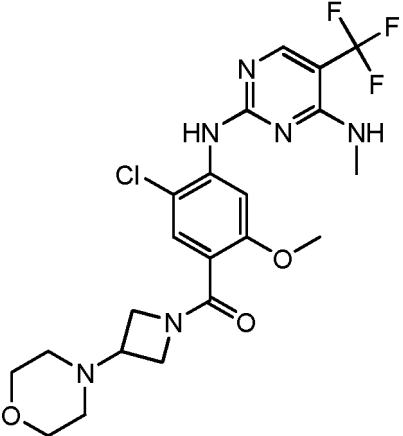
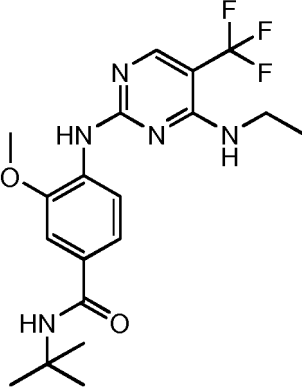
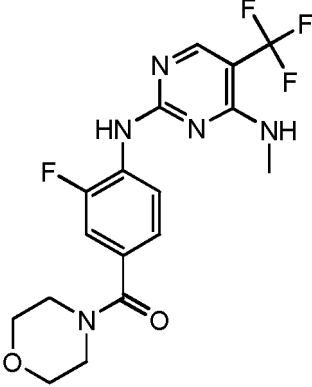
	Nombre	Estructura	K_i
1	[5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il]-metanona		0,004
2	[5-Cloro-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,007

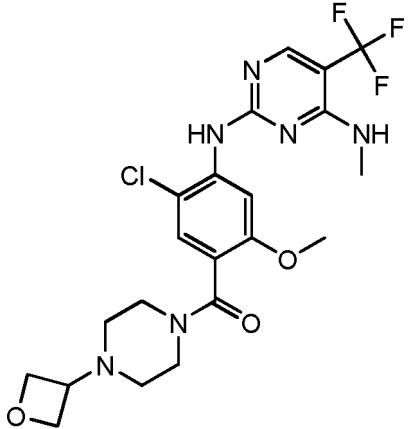
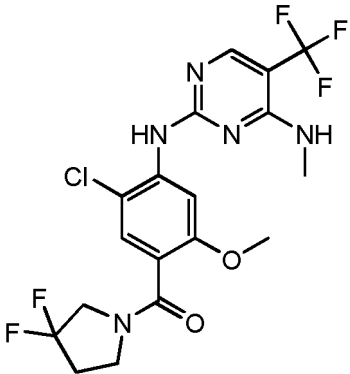
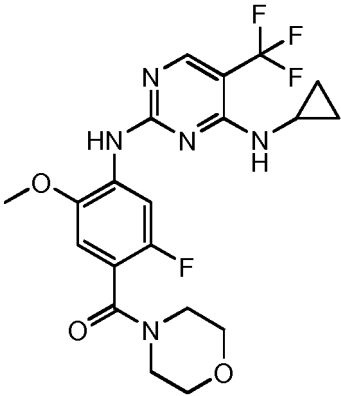
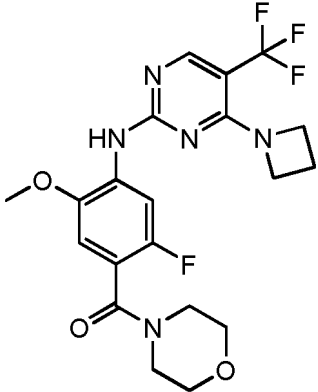
3	[5-Metoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00143
4	[2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(hexahidro-pirrolo[1,2a]pirazin-2-il)-metanona		0,00341
5	[2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1S,5R)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-metanona		0,00178
6	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(1S,5R)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il-metanona		0,000501

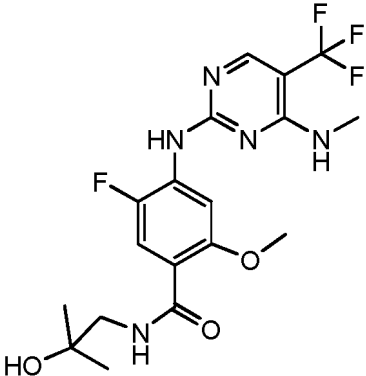
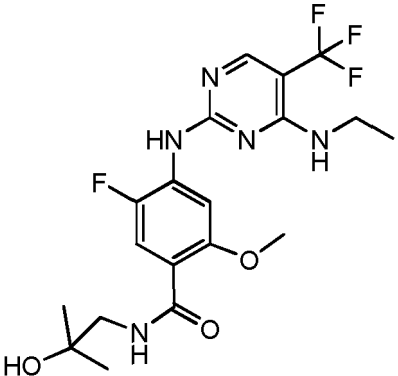
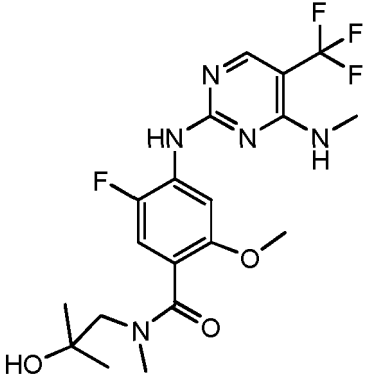
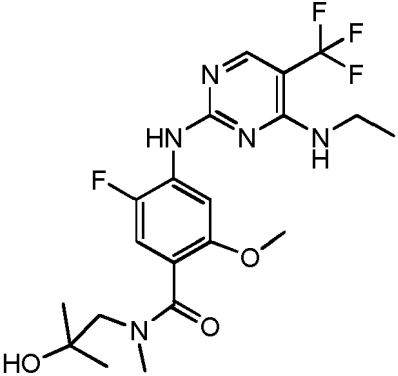
7	2-Fluoro-5-metoxi- <i>N</i> -metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)- <i>N</i> -(1-metilpiperidin-4-il)-benzamida		0,00755
8	[2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona		0,00070
9	[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-hidroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,12
10	[5-Cloro-2-hidroxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,0116

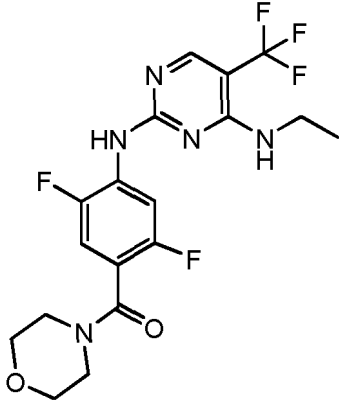
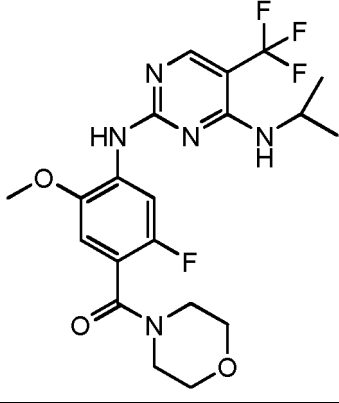
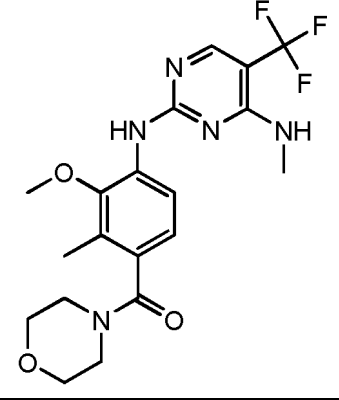
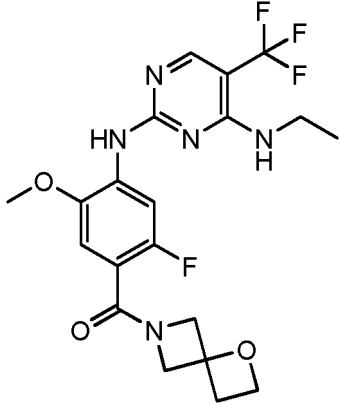
11	[2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]- (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-metanona		0,0021
12	[2,3-Difluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]- morfolin-4-il-metanona		0,0135
13	[4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluoro-fenil]- morfolin-4-il-metanona		0,0145
14	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]- (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-metanona		0,00059

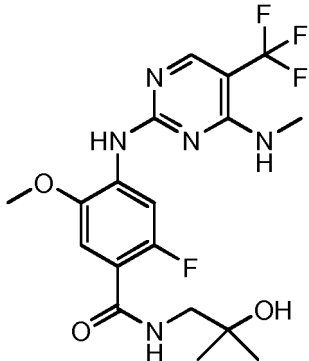
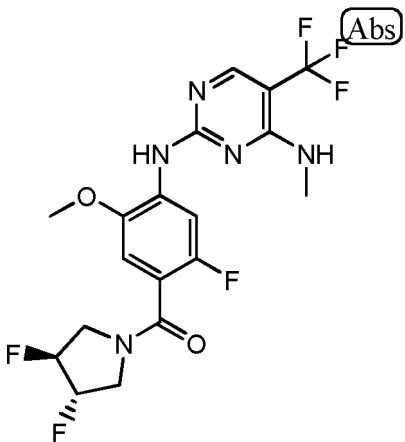
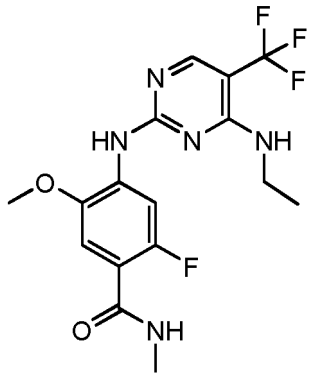
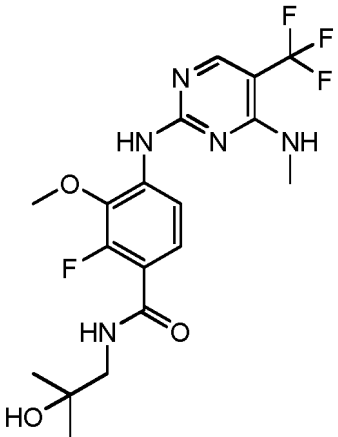
15	[5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]- (1S,4S)-2-oxa-5azabicyclo[2.2.1]hept-5-il-metanona		0,00255
16	[2,5-Difluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]- morfolin-4-il-metanona		0,0242
17	[4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,0356
18	4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoxi-benzamida		0,000429

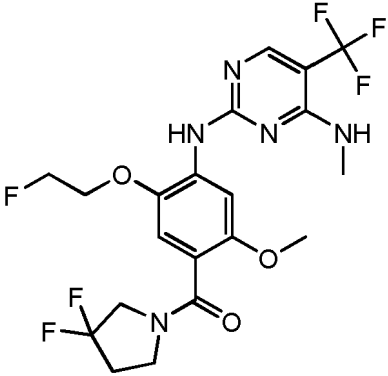
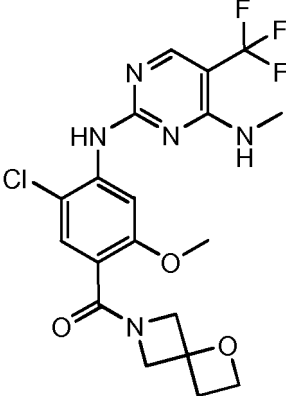
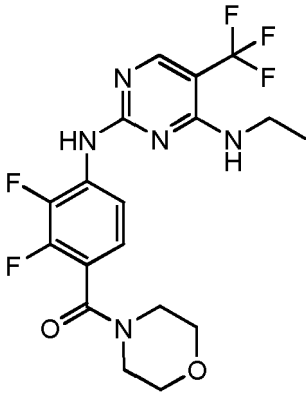
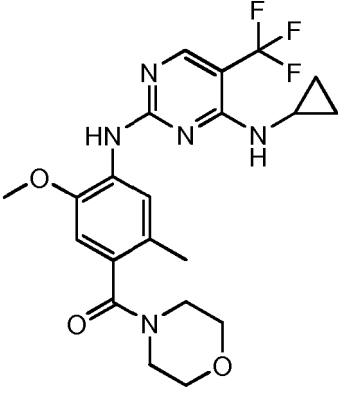
19	4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoksi- <i>N</i> -metil-benzamida		0,00194
20	[5-Cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidina-1-il)-metanona		0,00312
21	<i>N</i> -terc-Butil-4-(4-etilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-benzamida		0,000371
22	[3-Fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,0209

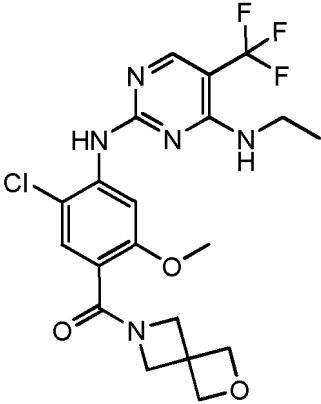
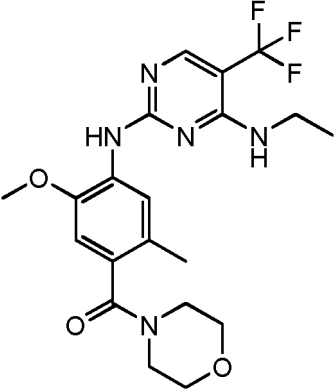
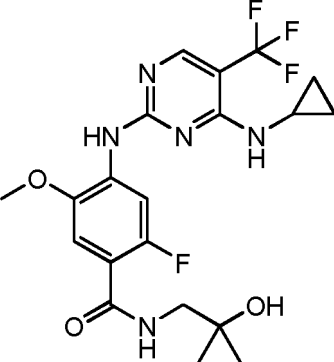
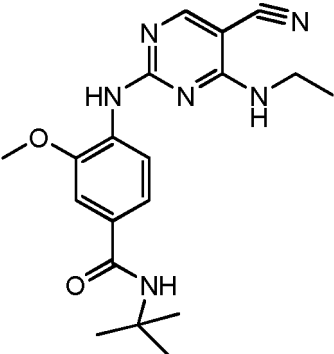
23	[5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]- (4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-metanona		0,00409
24	[5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]- (3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-metanona		0,00667
25	[4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-morfolin-4-il- metanona		0,000507
26	[4-(4-Azetidin-1-il-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-morfolin-4-il- metanona		0,0315

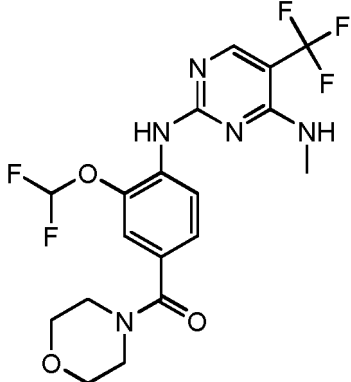
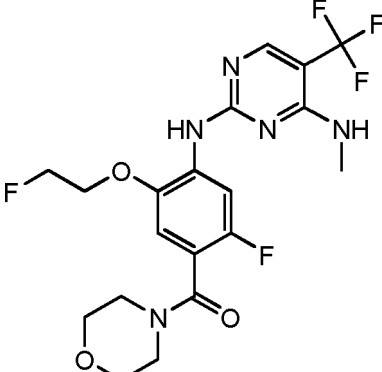
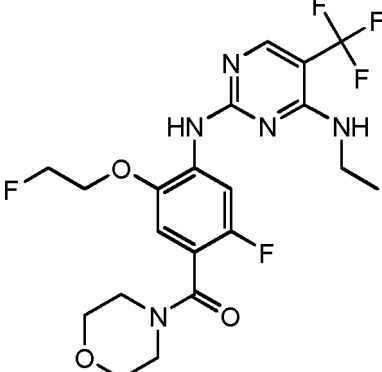
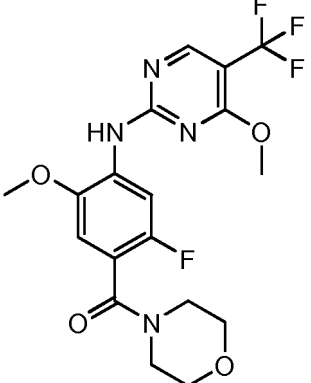
27	5-Fluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-benzamida		0,0117
28	4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-metoxi-benzamida		0,00642
29	5-Fluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi- <i>N</i> -metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		0,0195
30	4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-metoxi- <i>N</i> -metil-benzamida		0,00707

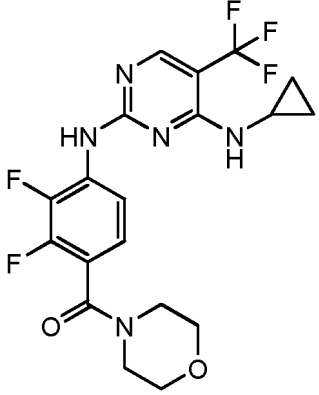
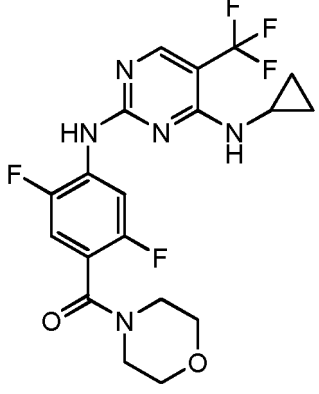
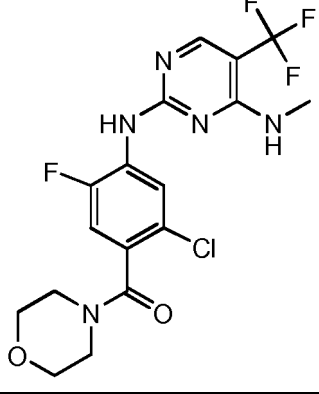
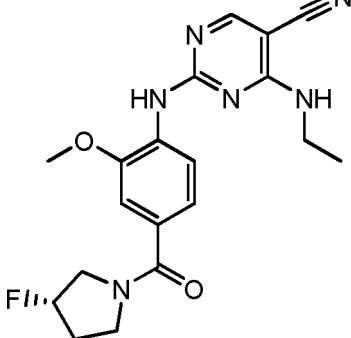
31	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00948
32	[2-Fluoro-4-(4-isopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00349
33	[3-Metoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,114
34	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(1-oxa6-aza-espiro[3,3]hept-6-il)-metanona		0,0013

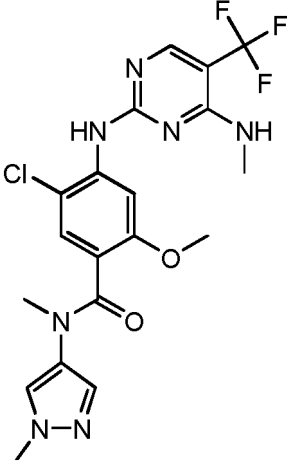
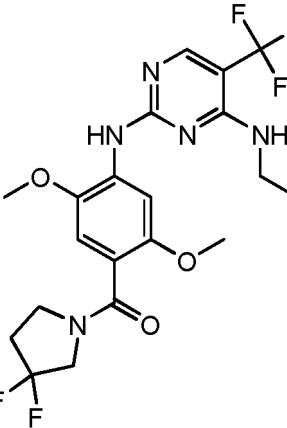
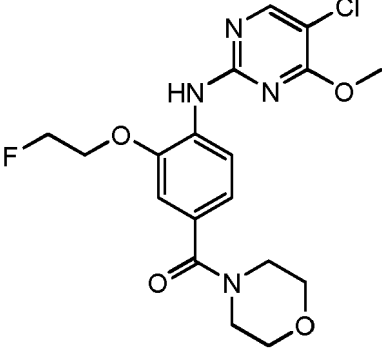
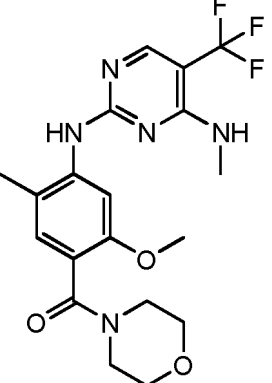
35	2-Fluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-benzamida		0,00436
36	((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3,4-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona		0,00442
37	4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi- <i>N</i> -metilbenzamida		0,00131
38	2-Fluoro- <i>N</i> -(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-benzamida		0,0116

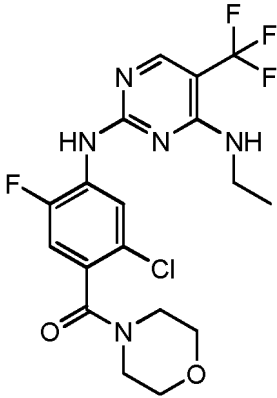
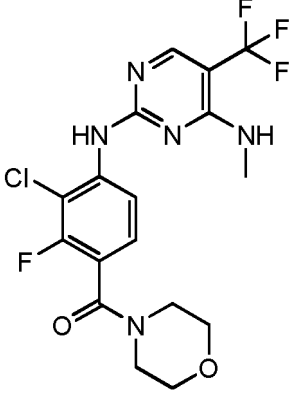
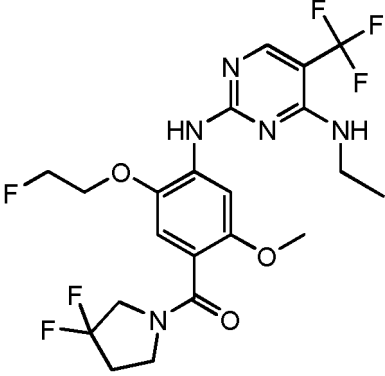
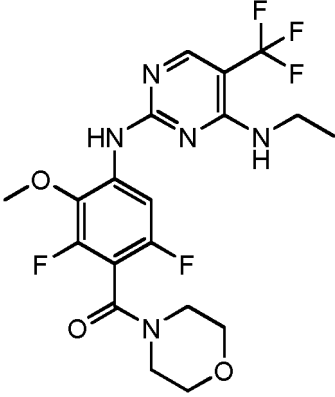
39	(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[5-(2-fluoroetoxi)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona		0,00146
40	[5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]- (1-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-il)-metanona		0,00276
41	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00299
42	[4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00031

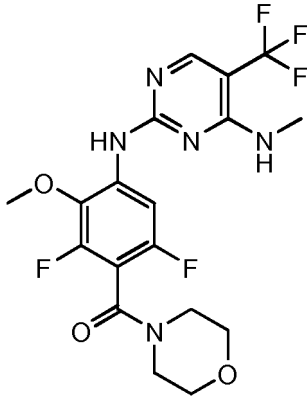
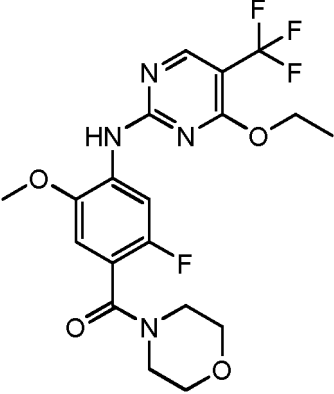
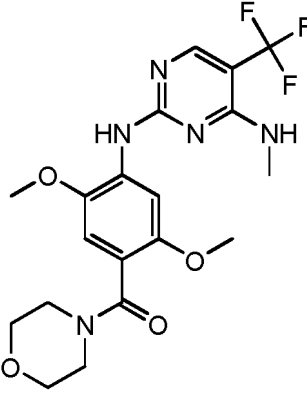
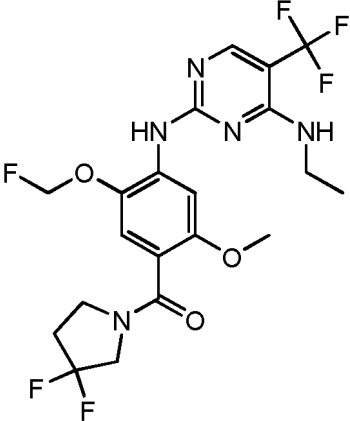
43	[5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-il)-metanona		0,000832
44	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00031
45	4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-benzamida		0,00031
46	N-terc-Butil-4-(5-ciano-4-etilaminopirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida		0,00303

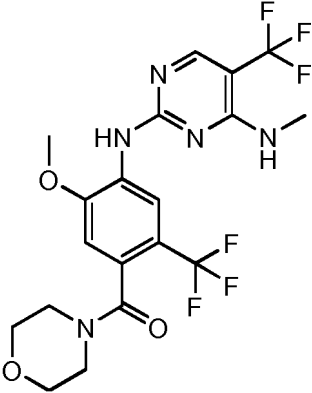
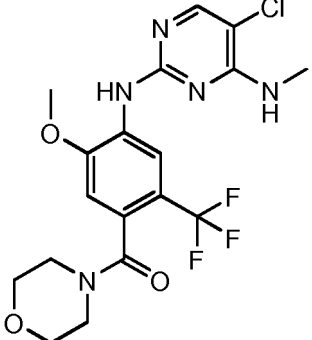
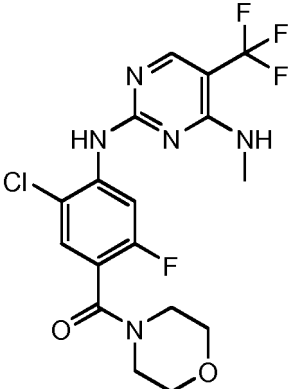
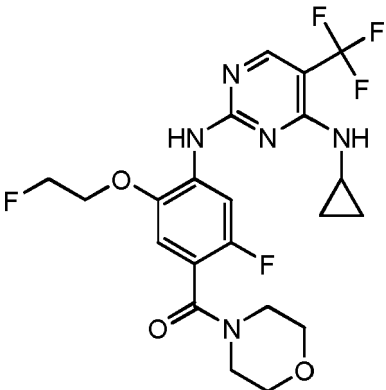
47	[3-Difluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00598
48	[2-Fluoro-5-(2-fluoro-etoxi)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00348
49	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00202
50	[2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,0333

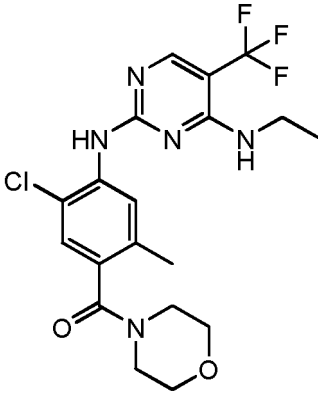
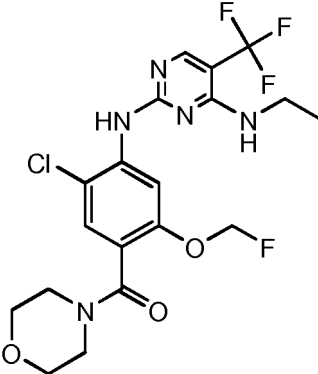
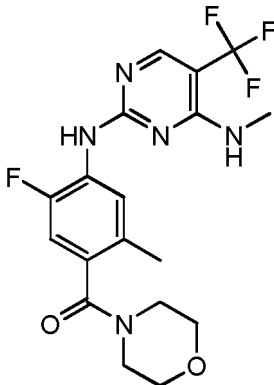
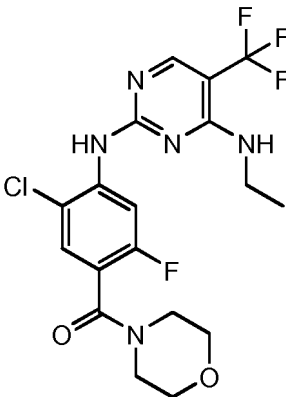
<p>51</p>	<p>[4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2,3-difluorofenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>0,00228</p>
<p>52</p>	<p>[4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2,5-difluorofenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>0,00335</p>
<p>53</p>	<p>[2-Cloro-5-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>0,0196</p>
<p>54</p>	<p>4-Etilamino-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxifenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo</p>		<p>0,0825</p>

55	5-Cloro-2-metoxi- <i>N</i> -metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)- <i>N</i> -(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benzamida		0,0145
56	(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxifenil]-metanona		0,00113
57	[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,0145
58	[2-Metoxi-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00563

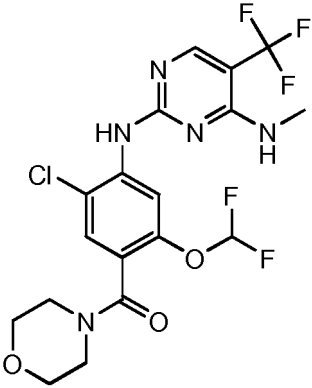
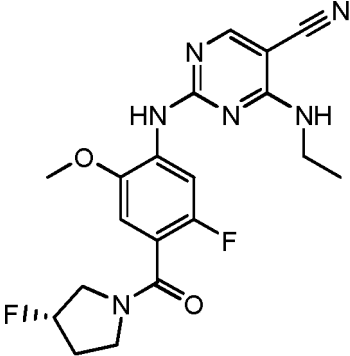
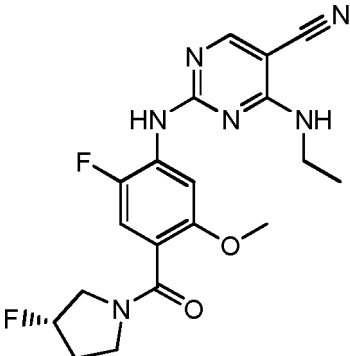
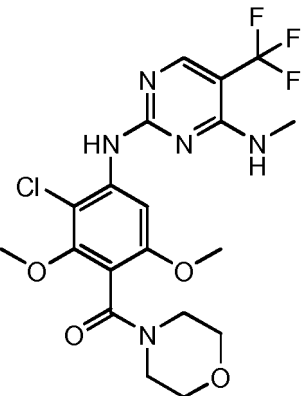
<p>59</p>	<p>[2-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-5-fluorofenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>0,00431</p>
<p>60</p>	<p>[3-Cloro-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>0,0142</p>
<p>61</p>	<p>(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-(2-fluoro-etoxi)-2-metoxifenil]-metanona</p>		<p>0,00103</p>
<p>62</p>	<p>[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,6-difluoro-3-metoxifenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>0,00908</p>

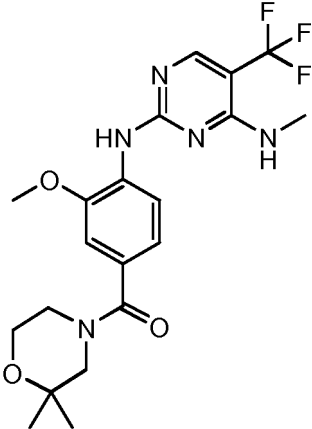
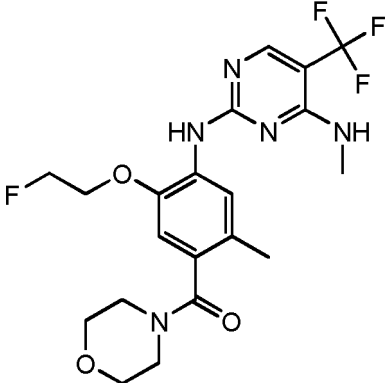
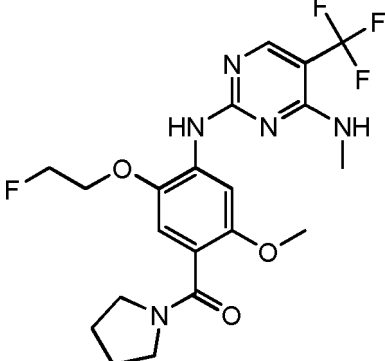
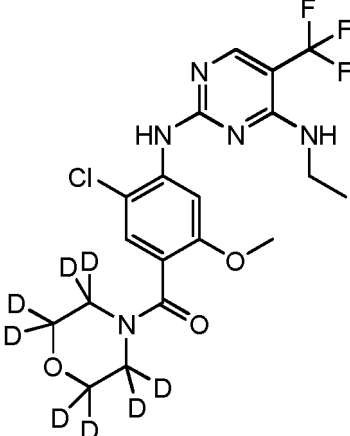
63	[2,6-Difluoro-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,0243
64	[4-(4-Etoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-morfolin-4-il-metanona		0,0169
65	[2,5-Dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00109
66	(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluorometoxi-2-metoxi-fenil]-metanona		0,000388

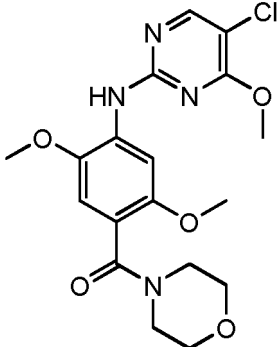
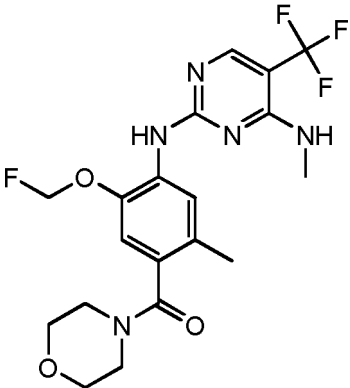
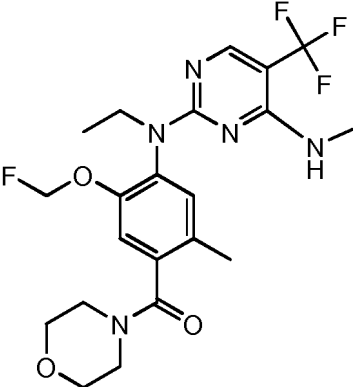
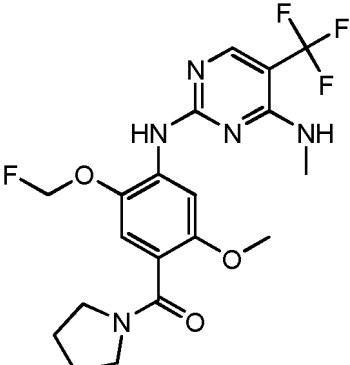
67	[5-Metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,00253
68	[4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-trifluorometilfenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,00473
69	[5-Cloro-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,00931
70	[4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)-fenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,000658

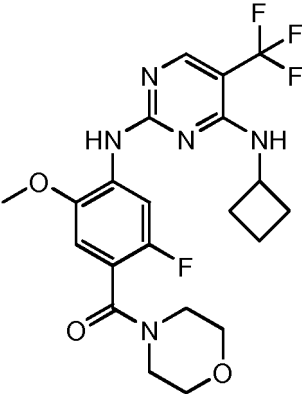
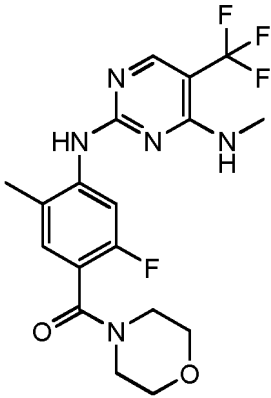
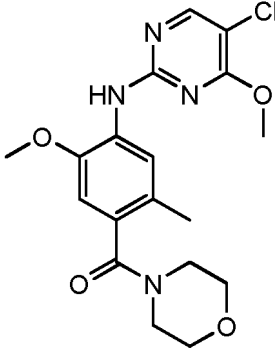
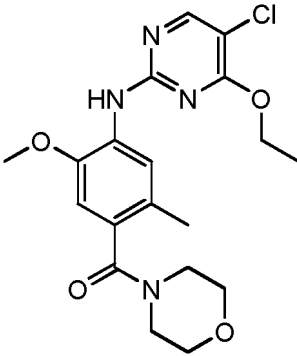
71	[5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00108
72	[5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxifenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00146
73	[5-Fluoro-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00497
74	[5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-fluorofenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00465

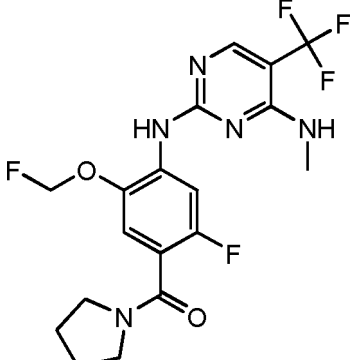
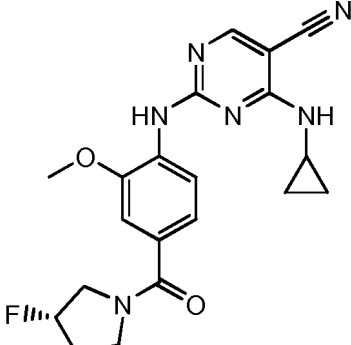
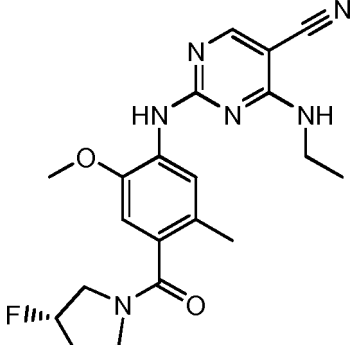
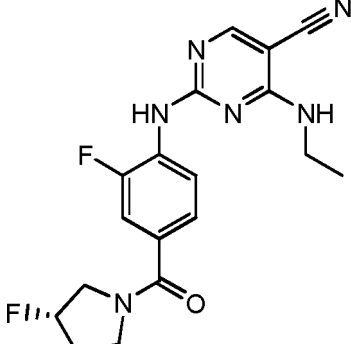
<p>75</p>	<p>{2-Fluoro-4-[4-((1R,2S)-2-fluorociclopropilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-ilmetanona</p>		<p>0,00219</p>
<p>76</p>	<p>(2,2-Dimetil-morfolin-4-il)-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona</p>		<p>0,00686</p>
<p>77</p>	<p>[3-Ciclopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>0,00162</p>
<p>78</p>	<p>[5-Cloro-2-difluorometoxi-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>0,00687</p>

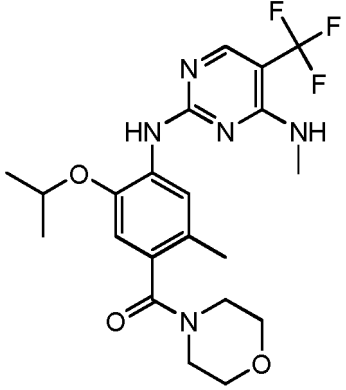
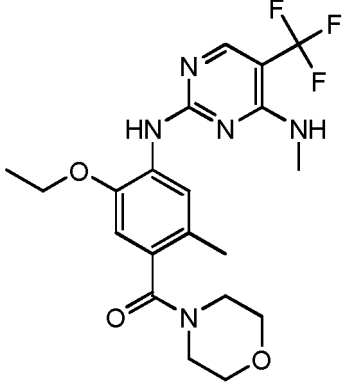
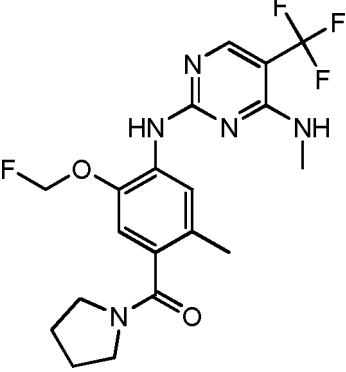
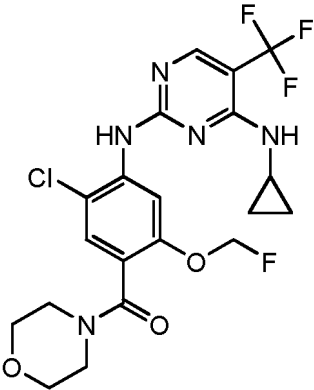
79	[5-Cloro-2-difluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,0271
80	4-Etilamino-2-[5-fluoro-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil)-2-metoxifenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo		0,0104
81	4-Etilamino-2-[2-fluoro-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil)-5-metoxifenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo		0,0516
82	[3-Cloro-2,6-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00282

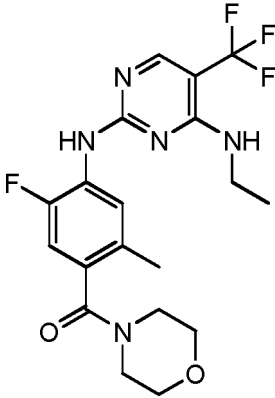
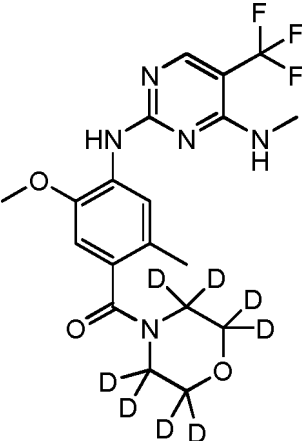
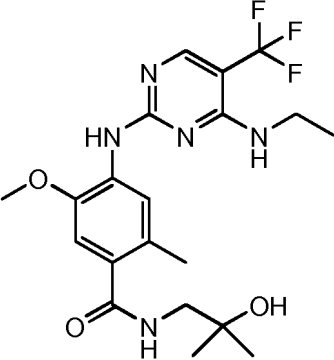
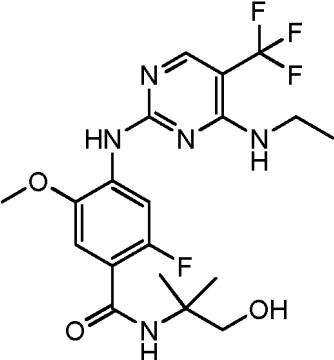
<p>83</p>	<p>(2,2-Dimetil-morfolin-4-il)-[3-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona</p>		<p>0,00174</p>
<p>84</p>	<p>[5-(2-Fluoro-etoxi)-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona</p>		<p>0,00234</p>
<p>85</p>	<p>[5-(2-Fluoro-etoxi)-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona</p>		<p>0,00472</p>
<p>86</p>	<p>(5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)(perdeuteromorfolino)metanona</p>		<p>0,00409</p>

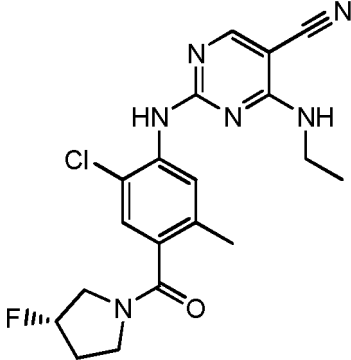
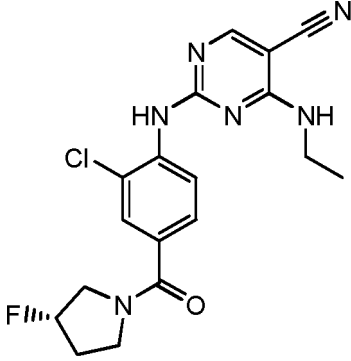
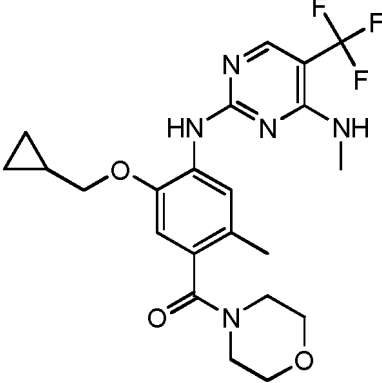
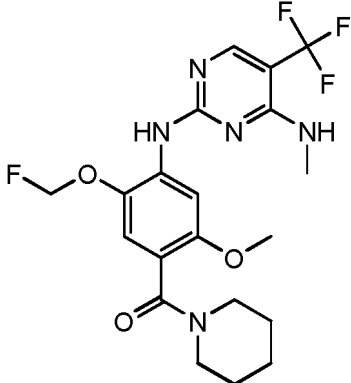
87	[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,0055
88	[5-Fluorometoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00101
89	{4-[Etil-(4-metilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-il)-amino]-5-fluorometoxi-2-metil-fenil}-morfolin-4-il-metanona		2,6
90	[5-Fluorometoxi-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona		0,0032

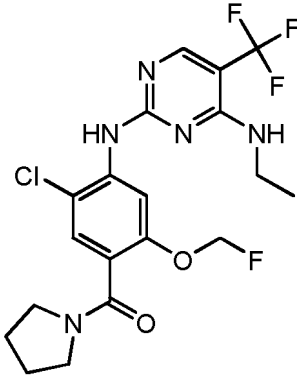
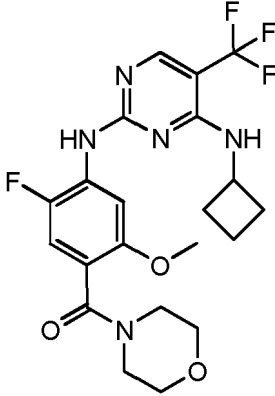
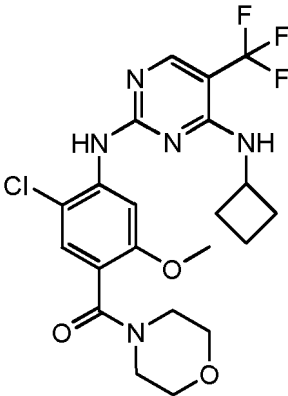
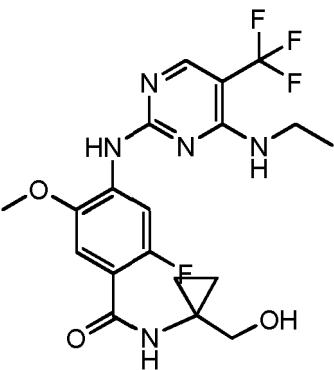
91	[4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,00031
92	[2-Fluoro-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,00364
93	[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,00555
94	[4-(5-Cloro-4-etoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,00297

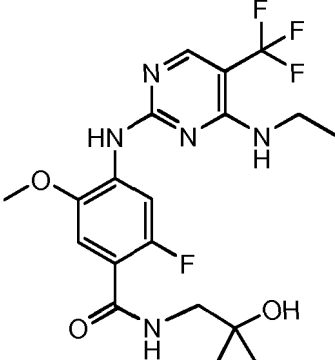
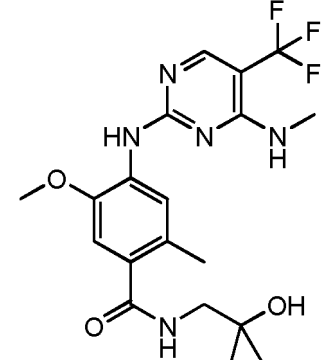
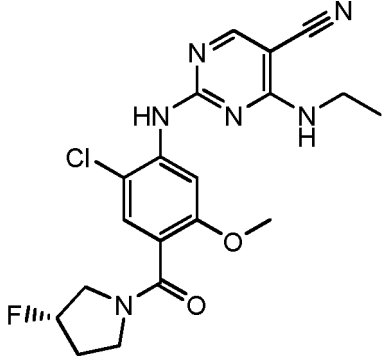
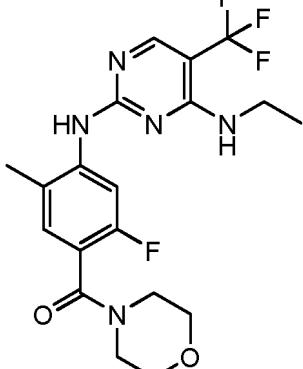
95	[2-Fluoro-5-fluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona		0,00693
96	4-Ciclopropilamino-2-[4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil)-2-metoxifenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo		0,00313
97	4-Etilamino-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxi-5-metilfenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo		0,00121
98	4-Etilamino-2-[2-fluoro-4-((S)-3-fluoropirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo		0,0175

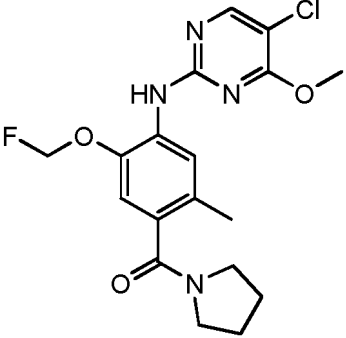
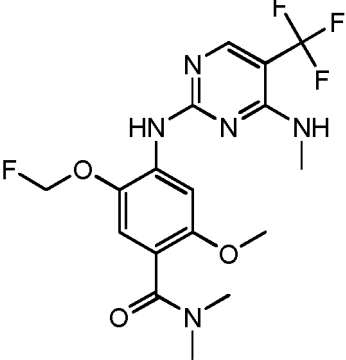
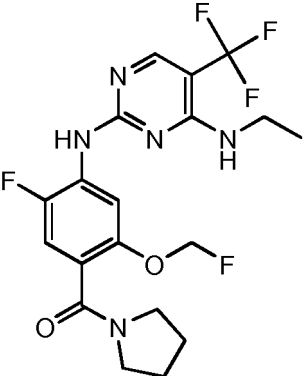
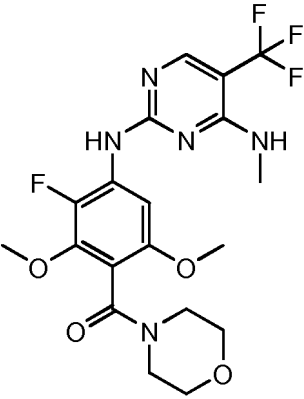
99	[5-Isopropoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00366
100	[5-Etoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00105
101	[5-Fluorometoxi-2-metil-4-(4metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona		0,000685
102	[5-Cloro-4-(4-ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxifenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,708

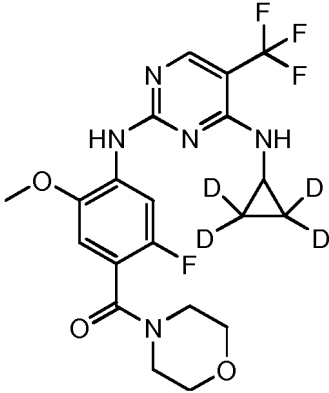
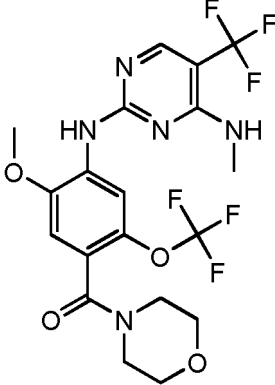
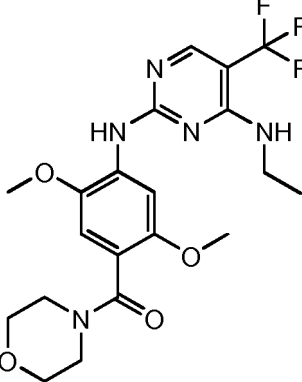
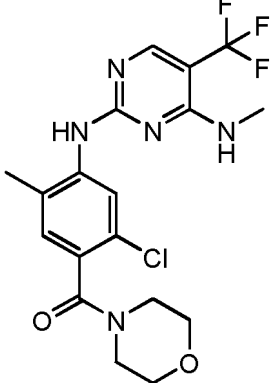
103	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00123
104	(5-metoksi-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona		0,000342
105	4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metoksi-2-metil-benzamida		0,00031
106	4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-5-metoksi-benzamida		0,000406

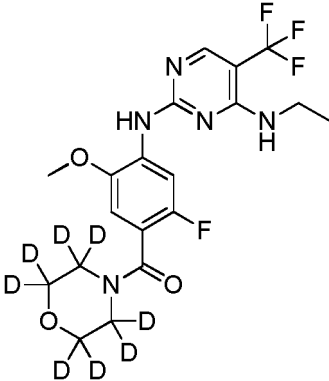
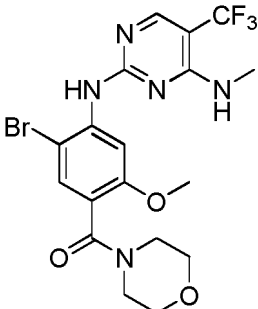
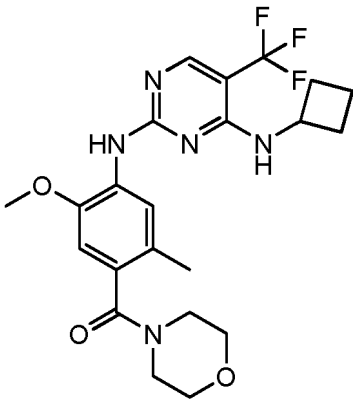
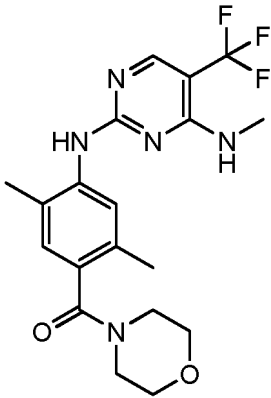
107	2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metil-fenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo		0,00912
108	2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-etilaminopirimidin-5-carbonitrilo		0,0289
109	[Ciclopropilmetoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00138
110	[5-Fluorometoxi-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-1-il-metanona		0,00164

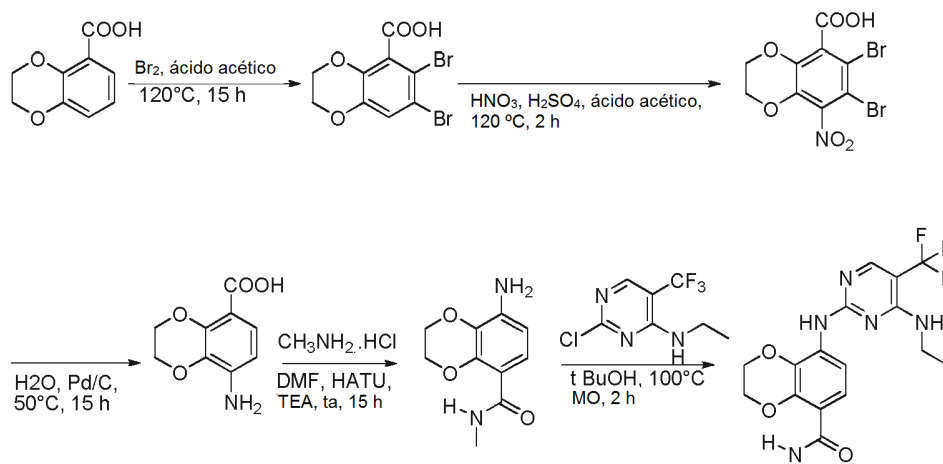
111	[5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxifenil]-pirrolidin-1-ilmetanona		0,00168
112	[4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-metoxifenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,000353
113	[5-Cloro-4-(4-ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,000326
114	4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(1-hidroximetilciclopropil)-5-metoxi-benzamida		0,000559

115	4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro- <i>N</i> -(1-idroxiciclopropilmetil)-5-metoksi-benzamida		0,00031
116	<i>N</i> -(2-Hidroxi-2-metilpropil)-5-metoksi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-benzamida		0,00119
117	2-[2-Cloro-4-((<i>S</i>)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metoksi-fenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo		0,0127
118	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00276

119	[4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-fluorometoxi-2-metilfenil]-pirrolidin-1-il-metanona		0,0112
120	5-Fluorometoxi-2-metoxi- <i>N,N</i> -dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		0,00442
121	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-fluorometoxifenil]-pirrolidin-1-il-metanona		0,00343
122	[3-Fluoro-2,6-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00206

123	(4-(4-(2,3-tetradeutero-ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(morfolino)metanona		0,00031
124	[5-Metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-trifluorometoxifenil]-morfolin-4-ilmetanona		0,0043
125	[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxifenil]-morfolin-4-il-metanona		0,000577
126	[2-Cloro-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00679

127	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(perdeuteromorfolino)metanona		
128	(5-bromo-2-metoksi-4-(4-(metilamino)5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino) metanona		
129	[4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometilpirimidin-2-ilamino)-5-metoksi-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona		0,00031
130	[2,5-Dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil1-morfolin-4-il-metanona		0,00474

Ejemplo 17: 8-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-5-carboxamida

5

Etapa 1: ácido 6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-5-carboxílico

10 Un matraz de fondo redondo de 20- ml se cargó con ácido 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-5-carboxílico (1,8 g, 1,0 mmol), bromo (3,16 g, 2,0 mmol) y ácido acético (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 h y después se enfrió a 15 °C. Se filtró y el sólido se lavó con ácido acético para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,0 g, 60 %). CLEM: IEN (desarrollo de 3 minutos), m/z = 337 [M+1]⁺; Tiempo de retención: 1,21 minutos.

Etapa 2: ácido 6,7-dibromo-8-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-5-carboxílico

20 Un matraz de fondo redondo de 20 ml se cargó con ácido 6,7-dibromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-carboxílico (3,0 g, 0,61 mmol) y ácido acético (2 ml). La mezcla se calentó a 37 °C, seguido de la adición de una solución de ácido nítrico (d = 1,49, 1,0 ml), ácido acético (1,0 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1,0 ml). Después de calentar a 50 °C durante 1 h, la mezcla se vertió en agua fría mientras se agitaba. Después, esta se filtró y el sólido se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (1,91 g, 83 %). CLEM: IEN (desarrollo de 3 minutos), m/z = 382 [M+1]⁺; Tiempo de retención: 1,05 minutos.

Etapa 3: ácido 8-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-5-carboxílico

25 Un depósito de autoclave se cargó agua (4,0 ml), ácido 6,7-dibromo-8-nitro-1,4-benzodioxano-5-carboxílico (1,9 g, 0,5 mmol), carbonato sódico saturado (1,0 ml) y Pd/C (500 mg). La mezcla se hidrogenó a 40 kg/cm² a 50 °C durante una noche. Después, esta se filtró y el filtrado se trató con ácido clorhídrico (3,0 ml). La suspensión se filtró y el sólido se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título (253 mg, 26 %). CLEM: IEN (desarrollo de 3 minutos), m/z = 196 [M+1]⁺; Tiempo de retención: 0,30 minutos.

Etapa 4: 8-amino-N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-5-carboxamida

35 Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con ácido 8-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-5-carboxílico (200 mg, 1,025 mmol), clorhidrato de metilamina (138 mg, 2,05 mmol), HATU (467 mg, 1,23 mmol), TEA (0,5 ml) y DMF (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después, esta se purificó por Combi-Flash de fase inversa eluyendo con NH₄HCO₃ al 0,1 % en agua/CH₃CN para proporcionar el compuesto del título en forma de una aceite de color rojo (250 mg, 88 %). CLEM: IEN (desarrollo de 3 minutos), m/z = 209,1 [M+1]⁺; Tiempo de retención: 1,53 minutos.

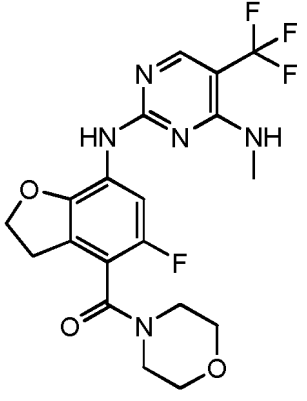
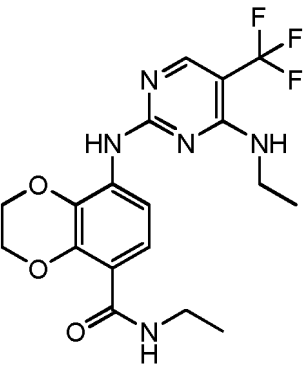
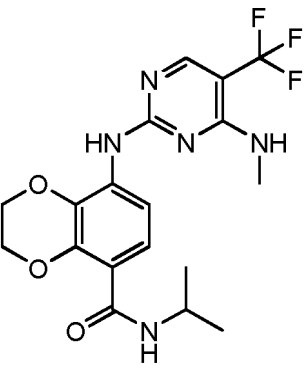
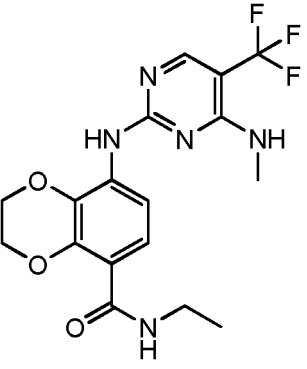
Etapa 5: 8-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-5-carboxamida

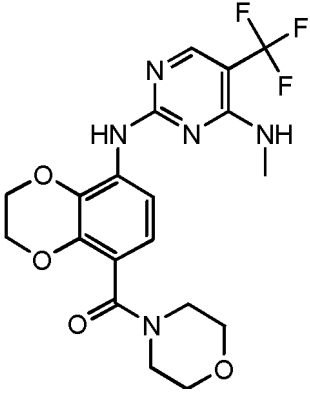
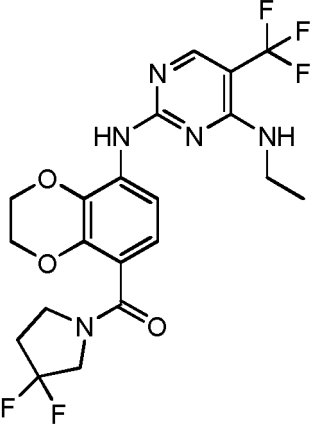
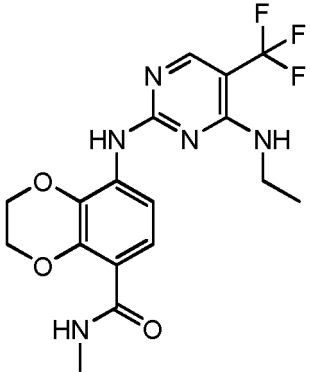
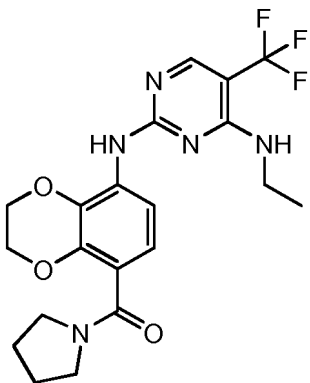
45 Un vial para microondas equipado con un agitador magnético se cargó con 8-amino-N-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino-5-carboxamida (50 mg, 0,18 mmol), 2-cloro-N-etil-5-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (40 mg, 0,18 mmol) y t-BuOH (1,0 ml). La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h en irradiación de microondas. Después, esta se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (15,4 mg, 32 %). CLEM: IEN (desarrollo de 10 minutos), m/z = 398,1. Tiempo de retención: 5,471 minutos. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,46-4,44 (m, 2H), 4,41-4,40 (m, 2H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,01 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

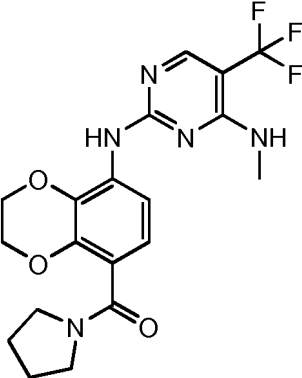
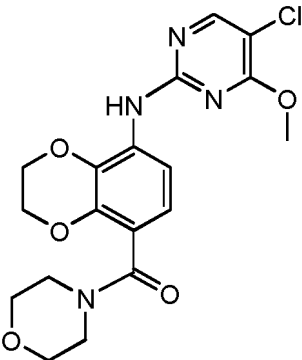
50

En la Tabla 6 se muestran compuestos de acuerdo con la invención preparados usando el procedimiento anterior, junto con valores de K_i de LRRK2 (micromolar).

Tabla 6

	Nombre	Estructura	K_i
1	[5-Fluoro-7-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzofuran-4-il]-morfolin-4-ilmetanona		0,00255
2	Etilamida del ácido 8-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico		0,00031
3	Isopropilamida del ácido 8-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico		0,00108
4	Etilamida del ácido 8-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico		0,00103

5	[8-(4-Metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-morfolin-4-il-metanona		0,0019
6	(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[8-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il]-metanona		0,000636
7	Metilamida del ácido 8-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico		0,000411
8	[8-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-pirrolidin-1-il-metanona		0,000571

9	[8-(4-Metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-pirrolidin-1-il-metanona		0,0018
10	[8-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il]-morfolin-4-il-metanona		0,00317

Ejemplo 18 Ensayo LabChip de LRRK2 in vitro

Este ensayo se usó para determinar la potencia de un compuesto para inhibir la actividad de LRRK2, determinando, K_{iapp} , Cl_{50} o los valores de inhibición porcentual. En una placa de polipropileno, se incubaron juntos LRRK2, sustrato peptídico marcado de manera fluorescente, ATP y compuesto de ensayo. Usando un LabChip 3000 (Caliper Life Sciences), después de la reacción el sustrato se separó por electroforesis capilar en dos grupos: fosforilado o sin fosforilar. Las cantidades relativas de cada uno se cuantificaron mediante la intensidad de fluorescencia. Se determinó el K_i de LRRK2 de acuerdo con la ecuación:

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

los valores de K_i en la Tabla 5 y en otras partes en el presente documento se presentan en μM . Las condiciones de ensayo y los materiales usados fueron los siguientes:

15

Condiciones de ensayo finales:

LRRK2 G2019S en $MgCl_2$ 5 mM:	5,2 nM (Invitrogen lote n.º 567054A)
LRRK2 G2019S en $MnCl_2$ 1 mM:	11 nM (Invitrogen lote n.º 567054A)
LRRK2 de tipo silvestre en $MgCl_2$ 5 mM:	15 nM (Invitrogen lote n.º 500607F)
LRRK2 I2020T en $MgCl_2$ 5 mM:	25 nM (Invitrogen lote n.º 43594)

Sustrato:	1 μM
ATP:	130 μM
Tiempo de reacción de cinasa:	2 horas
Temperatura:	ambiente
Volumen total:	20 μl
ATP ^{ppp} Kms:	
G2019S en $MgCl_2$ 5 mM:	130 μM
G2019S en $MnCl_2$ 1 mM:	1 μM
Tipo silvestre en $MgCl_2$ 5 mM:	80 μM
I2020T en $MgCl_2$ 5 mM:	14 μM

ES 2 644 566 T3

Materiales:

5	Soporte sólido:	Placas de color negro de 384 pocillos de polipropileno de 50 µl de volumen (MatriCal n.º de cat. MP101-1-PP)
	Cinasa:	LRRK2 G2019S (Invitrogen n.º de cat. PV4882). LRRK2 de tipo silvestre (Invitrogen n.º de cat. PV4874).
	Sustrato:	5FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-CONH ₂
	Placa de no unión:	placas transparentes de 384 pocillos de polipropileno con fondo en V (Greiner, n.º de cat. 781280).
10	ATP:	ATP 10 mM (Señalización celular n.º de cat. 9804).
	Triton X-100:	Triton X-100.
	Brij-35:	Brij-35 (Pierce n.º de cat. 20150).
	Reactivo de recubrimiento n.º 3:	Reactivo de recubrimiento n.º 3 (Caliper).
	DMSO:	DMSO (Sigma n.º de cat. 34869-100ML).
15	Tampón de reacción completo:	H ₂ O/Tris 25 mM, pH 8,0/MgCl ₂ 5 mM/DTT 2 mM/Triton X-100 al 0,01 %.
	Solución de parada:	H ₂ O/HEPES 100 mM, pH 7,2/Brij-35 al 0,015 %/Reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,2 %/EDTA 20 mM.
	Tampón de separación:	H ₂ O/HEPES 100 mM, pH 7,2/Brij-35 al 0,015 %/Reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,1 %/Reactivo de recubrimiento n.º 8 a 1:200/EDTA al 10 mM/DMSO al 5 %.

20

Preparación de la placa del compuesto:

25 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 G-028831 25 µM (Staurosporina) a las columnas 1 y 2, fila B. Para las muestras: para empezar a 100 µM, se añadieron 37,5 µl de DMSO a las columnas 1 y 2, después 12,5 µl del compuesto de 10 mM; para empezar a 10 µM, se añadieron 78 µl de DMSO a las columnas 1 y 2, después 2 µl del compuesto de 10 mM; y para empezar a 1 µM, se añadió compuesto de 25 µM (2 µl del comp. de 10 mM + 798 µl de DMSO) se añadió a las columnas vacías 1 y 2. Se usó un instrumento de precisión para realizar diluciones en serie de 1:3,16 ("PLK_BM_serial_halflog").

30

Preparación de ATP:

El ATP se diluyó hasta 282,1 µM en tampón de cinasa completa (la concentración final fue de 130 µM).

35

Preparación total y del blanco:

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

40

Procedimiento de ensayo:

45 A una placa de 50 µl de polipropileno, se le añadieron 5 µl/pocillo de tampón/sustrato manualmente a pocillos en blanco. Se usó un Biomek FX para empezar la reacción de cinasa ("PLK SAR 23 ATP"). Se añadieron los siguientes a los pocillos apropiados:

50

- 2 µl del compuesto + 23 µl de ATP;
- 5 µl/pocillo del compuesto/ATP en placa de ensayo;
- 5 µl/pocillo de cinasa/sustrato en placa de ensayo;

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

55

Protocolo de Lab Chip 3000:

El LabChip 3000 se ejecutó usando la tarea "LRRK2 CI50" con las siguientes configuraciones de tarea:

Presión:	-1,4 psi
Tensión aguas abajo:	-500 V
Tensión aguas arriba:	-2350 V
Tiempo de aspiración de tampón después de la muestra:	75 segundos
Tiempo de aspiración de tampón después de la coloración:	75 segundos
Tiempo de retardo final:	200 segundos

Ejemplo 19 Ensayo de unión Lanthascreen de LRRK2 in vitro

Este ensayo se usó para determinar la potencia de un compuesto para inhibir la actividad de LRRK2, determinando, K_{iapp} , CI_{50} o los valores de inhibición porcentual. En placas proxiplate F de 384 pocillos de fondo oscuro se incubaron juntos LRRK2, anticuerpos anti-GST marcados con Eu, marcador de cinasa 236 Alexa Fluor® y compuesto de ensayo.

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

Las condiciones de ensayo y los materiales usados fueron los siguientes:

<u>Condiciones de ensayo finales:</u>	
GST-LRRK2 G2019S	10 nM
anticuerpo anti-GST marcado con Eu	2 nM
Marcador de cinasa 236	8,5 nM
Tiempo de reacción de cinasa:	1 horas
Temperatura:	ambiente
Volumen total:	15 µl
DMSO	1 %

15

Materiales:

placas proxiplates F de 384 pocillos de fondo oscuro Perkin Elmer n.º de cat. 6008260	
Cinasa: LRRK2 G2019S	Invitrogen n.º de cat PV4882(LOT 567054A)
anticuerpo anti-GST marcado con Eu	Invitrogen n.º de cat. PV5594
Marcador de cinasa 236 Alexa Fluor®	Invitrogen n.º de cat. PV5594
TRISHCl	Sigma n.º de cat D8418
EGTA	EGTA Sigma n.º de cat E3889
Brij-35:	Sigma n.º de cat. B4184 (30 % p/v)
DMSO:	Sigma n.º de cat. D8418
MgCl ₂	Sigma n.º de cat. M9272

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

20 Preparación de la placa del compuesto:

Los compuestos de ensayo se diluyen en serie (solución madre de 10 mM) a 1:3,16 (20 ul + 43,2 ul) en DMSO al 100 %. curva 12 pt. Diluir cada concentración a 1:33,3 (3 ul +97 ul) en un tampón de reacción. Sellar 5 ul a la placa de ensayo. Concentración de prueba final máxima 100 uM.

25

Preparación total y del blanco:

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

30

Procedimiento de ensayo:

Añadir 5 ul de LRRK2 (30 nM)/anticuerpo anti-GST marcado con Eu (6 nM), mezclar al compuesto y pocillos totales. Añadir 5 ul de marcador de cinasa (25,5 nM) a todos los pocillos. Incubar placas a temperatura ambiente durante 1 hora en un agitador de placa (agitación suave). Leer el protocolo HTRF en el lector Perkin Elmer EnVision.

35

Manejo de datos:

Calcular la relación: $(665/620)*10000$. Restar los valores medios de fondo de todos los puntos de datos. Calcular el % de control para cada valor de ensayo. Hacer gráfico de % control frente a concentración del compuesto. Calcular el valor K_i (ajuste de curva xlfít-Ecuación de Morrison).

40

Resultados expresados como un K_i en µM. La ecuación para K_i :

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

45

En donde Et = 4 nM

kd (marcador) = 8,5 nM

Concentración de marcador (S) = 8,5 nM.

Ejemplo 20 Modelo animal de la enfermedad de Parkinson

5 La enfermedad de Parkinson puede replicarse en ratones y en primates mediante la administración de tetrahidropiridina de 1-metil-4-fenilo (MPTP), una neurotoxina dopaminérgica nigroestriatal selectiva que produce una pérdida de marcadores terminales nerviosos de dopamina estriada (DA). Los compuestos de la invención pueden evaluarse para la eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson usando neurodegeneración inducida por MPTP, siguiendo generalmente el protocolo descrito por Saporito et al., *J. Pharmacology* (1999) Vol. 288, págs. 421-427.

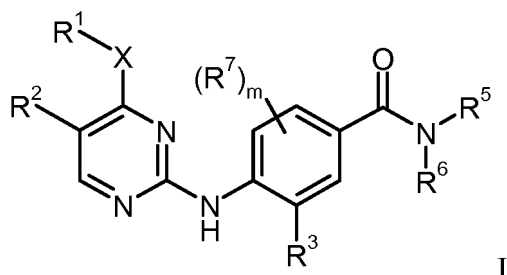
10 En resumen, la MPTP se disuelve en PBS a concentraciones de 2-4 mg/ml, y los ratones (machos C57 pesando 20-25 g) reciben una inyección subcutánea de 20 a 40 mg/kg. Los compuestos de la invención se solubilizan con hidroxiestearato de polietilenglicol y se disuelven en PBS. A los ratones se les administra 10 ml/kg de solución de compuesto por inyección subcutánea 4 a 6 h antes de la administración de MPTP, y después, diariamente durante 7 días. En el día de la última inyección, los ratones se sacrifican y el cerebro medio se bloquea y se fija en paraformaldehído. Los estriados se diseccionan, se pesan y se almacenan a -70 °C.

15 Los estriados recogidos de esta manera, se evaluaron para el contenido de dopamina y sus metabolitos de ácido dihidroxifenilacético y ácido homovanílico, por HPLC con detección electroquímica como se describe por Sonsalla et al., *J.Pharmacol. Exp. Ther.* (1987) Vol. 242, págs. 850-857. Los estriados también pueden evaluarse usando el ensayo de tirosina hidroxilasa de Okunu et al., *Anal Biochem* (1987) Vol. 129, páginas 405-411 midiendo el desprendimiento de ¹⁴CO₂ asociado con la conversión mediada con tirosina hidroxilasa de tirosina marcada a L-dopa. Los estriados pueden evaluarse adicionalmente usando el ensayo de Monoamina oxidasa-B como se describe por White et al., *Life Sci.* (1984), Volumen 35, páginas 827-833, y controlando la captación de dopamina como se describe por Saporito et al.,(1992) Vol. 260, págs. 1400-1409.

25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I:



5

I

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

- 10 m es de 0 a 3;
X es: -NR^a-, -O-, o -S(O)_r- en el que r es de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
R¹ es: alquilo C₁₋₆; alquenoilo C₂₋₆; alquinoilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆;
amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o halo;
15 cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆;
tetrahidropiraniilo; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;
o R¹ y R^a junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de tres a seis miembros que
puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S y que está sustituido con oxo,
halo o alquilo C₁₋₆;
R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquinoilo C₂₋₆; alquenoilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ en
20 donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en
donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo;
tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;
R³ es: -OR^a; halo; ciano; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆;
25 tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;
R⁴ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido
con alquilo C₁₋₆ o halo; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en el que la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente
sustituida con alquilo C₁₋₆ o halo; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;
R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;
30 R⁶ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆;
cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heteroarilo, heterociclilo; o heterocicliil-alquilo C₁₋₆; en donde cada uno de cicloalquilo
C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo-C₁₋₆, heteroarilo, heterociclilo y heterocicliil-alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente
sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo
C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil-sulfonilo C₁₋₆;
35 cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos,
junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;
o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros, que
incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)_n, y que está opcionalmente
sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo
40 C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; haloalcoxi C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil-sulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆;
cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco
o seis miembros; y
R⁷ es: halo; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆;

45

compuesto que se selecciona entre:

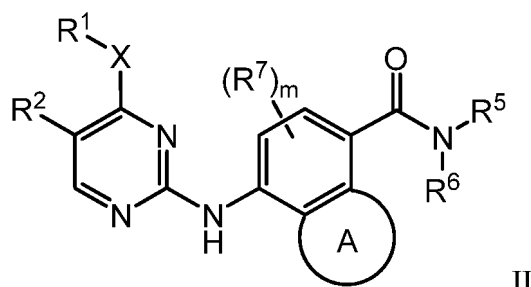
- [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-[4-(2-metoxietil)-piperazin-1-il]-
metanona;
50 [5-Cloro-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
[5-Metoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
[2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(hexahidro-pirrol[1,2a]pirazin-2-il)-
metanona;
55 [2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1S,5R)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-
3-il-metanona;
[4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(1S,5R)-8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-
il-metanona;

- 2-Fluoro-5-metoxi-*N*-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-*N*-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida;
- [2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-metanona;
- 5 [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-idroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Cloro-2-idroxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
- [2,3-Difluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 10 [4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-aza-bicciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
- [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]hept-5-il-metanona;
- 15 [2,5-Difluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoxibenzamida;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-*N*-metil-benzamida;
- 20 [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidina-1-il)-metanona;
- N*-terc-Butil-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida;
- [3-Fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(4-oxetan-3-il-piperazina-1-il)-metanona;
- 25 [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-il)-metanona;
- [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(4-Azetidina-1-il-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 30 5-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoxibenzamida;
- 5-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-*N*-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-*N*-metil-benzamida;
- 35 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [2-Fluoro-4-(4-isopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxifenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [3-Metoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-(1-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)-metanona;
- 40 2-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
- ((3*S*,4*S*)-3,4-Difluoro-pirrolidina-1-il)-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona;
- 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-*N*-metil-benzamida;
- 2-Fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
- 45 (3,3-Difluoro-pirrolidina-1-il)-[5-(2-fluoro-etoxi)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona;
- [5-Cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(1-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)-metanona;
- [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 50 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil]-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)-metanona;
- [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-*N*-(2-idroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-benzamida;
- 55 *N*-terc-Butil-4-(5-ciano-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida;
- [3-Difluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [2-Fluoro-5-(2-fluoro-etoxi)-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [2-Fluoro-5-metoxi-4-(4-metoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 60 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-difluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- [2-Cloro-5-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
- 4-Etilamino-2-[4-((*S*)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo;
- 5-Cloro-2-metoxi-*N*-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-benzamida;
- 65 (3,3-Difluoro-pirrolidina-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-metanona;

- [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Metoxi-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluorofenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [3-Cloro-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 5 (3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-(2-fluoro-etoxi)-2-metoxi-fenil]-metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,6-difluoro-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2,6-Difluoro-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Etoxi-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-morfolin-4-il-metanona;
 10 [2,5-Dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluorometoxi-2-metoxi-fenil]-metanona;
 [5-Metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-trifluorometil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 15 [5-Cloro-2-fluoro-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Fluoro-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 20 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 {2-Fluoro-4-[4-((1R,2S)-2-fluoro-ciclopropilamino)-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino]-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (2,2-Dimetil-morfolin-4-il)-[2-fluoro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona;
 [3-Ciclopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 25 [5-Cloro-2-difluorometoxi-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Cloro-2-difluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 4-Etilamino-2-[5-fluoro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 4-Etilamino-2-[2-fluoro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 [3-Cloro-2,6-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 30 (2,2-Dimetil-morfolin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona;
 [5-(2-Fluoro-etoxi)-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-(2-Fluoro-etoxi)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 (5-cloro-4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)(perdeuteromorfolino)metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 35 [5-Fluorometoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 {4-[Etil-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-amino]-5-fluorometoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Fluorometoxi-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 [4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Fluoro-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 40 [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-etoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Fluoro-5-fluorometoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 4-Ciclopropilamino-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 4-Etilamino-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-2-metoxi-5-metil-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 45 4-Etilamino-2-[2-fluoro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-pirimidin-5-carbonitrilo;
 [5-Isopropoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Etoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Fluorometoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 50 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (5-metoxi-2-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoxi-2-metilbenzamida;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-5-metoxibenzamida;
 2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metil-fenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo;
 55 2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-fenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo;
 [5-Ciclopropilmetoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [5-Fluorometoxi-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperidin-1-il-metanona;
 [5-Cloro-4-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluorometoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 [4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-metoxifenil]-morfolin-4-il-metanona;
 60 [5-Cloro-4-(4-ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil]-morfolin-4-il-metanona;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(1-hidroxi-metil-ciclopropil)-5-metoxibenzamida;
 4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-N-(1-hidroxi-ciclopropilmetil)-5-metoxibenzamida;
 N-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-2-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 2-[2-Cloro-4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-5-metoxi-fenilamino]-4-etilamino-pirimidin-5-carbonitrilo;
 65 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metilfenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-5-fluorometoxi-2-metil-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona;

5-Fluorometoxi-2-metoxi-*N,N*-dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-fluoro-2-fluorometoxifenil]-pirrolidin-1-il-metanona;
 [3-Fluoro-2,6-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (4-(4-(2,3-tetradeutero-ciclopropilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-
 5 metoxifenil)(morfolino)metanona;
 [5-Metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-trifluorometoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [4-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxifenil]-morfolin-4-il-metanona;
 [2-Cloro-5-metil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil)(perdeuteromorfolino)metanona;
 10 (5-bromo-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona;
 [4-(4-Ciclobutilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-2-metil-fenil]-morfolin-4-il-metanona; y
 [2,5-Dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2. Un compuesto de fórmula II



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en la que:

A es un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos, cada uno
 seleccionado independientemente entre O, N y S, estando el anillo A opcionalmente sustituido una o más veces
 con R⁸;

25 m es de 0 a 2;

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

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₆; alquino C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆;
 amino-alquilo C₁₋₆; alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
 cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆ en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆;

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

R² es: halo; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquino C₂₋₆; alqueno C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆
 en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆
 en donde la porción de cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo;
 tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetan-alquilo C₁₋₆;

R⁵ es: hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

R⁶ es: hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆;
 cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterocicli-alquilo C₁₋₆; en donde cada uno de cicloalquilo C₃₋₆,
 cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterocicli-alquilo C₁₋₆ puede estar opcionalmente sustituido con uno,
 dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆;
 halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxi; hidroxi-alquilo C₁₋₆; halo; nitrilo; alquil C₁₋₆-carbonilo; alquil-sulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆;
 cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₆; cicloalquil C₃₋₆-carbonilo; amino; o heterociclilo; o dos de los grupos, junto con los
 45 átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

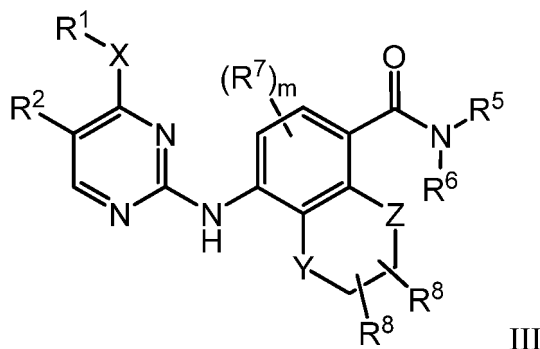
o R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de tres a siete miembros, que
 incluye opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S(O)_n, y que está opcionalmente
 sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos seleccionados independientemente entre: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

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

R⁸ es: halo; alquilo C₁₋₆; u oxo.

55

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicho compuesto es de fórmula III:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Y es -O o -CHR⁸; y

Z es -O o -CHR⁸, o Z está ausente.

10

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el compuesto es:

[5-Fluoro-7-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzofuran-4-il]-morfolin-4-il-metanona;

Etilamida del ácido 8-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico;

15

Isopropilamida del ácido 8-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico;

Etilamida del ácido 8-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico;

20

[8-(4-Metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-morfolin-4-il-metanona;

(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-[8-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-metanona;

25

Metilamida del ácido 8-(4-etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxino-5-carboxílico;

[8-(4-Etilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-pirrolidin-1-il-metanona;

30

[8-(4-Metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-pirrolidin-1-il-metanona; o

[8-(5-Cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il]-morfolin-4-il-metanona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición que comprende:

30

un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

35

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5 para su uso en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

40

8. Un compuesto de la reivindicación 1, que es [4-(4-ciclopropilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluoro-5-metoxifenil]-morfolin-4-il-metanona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.