



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-188550-00000-0000

Fecha: 2012-10-23 16:22:20
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 264

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE AMINOPYRIMIDINA COMO
MODULADORES DE LA LRRK2"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 403/14**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

27 OCT 2012

(FORMA P 10)



No. 12-188550- -00000-0000

Fecha: 2012-10-23 16:22:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 264

dicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/059009	Fecha 01/06/11
Publicación Internacional No.		WO 2011/151360 A1	Fecha 08/12/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"DERIVADOS DE AMINOPYRIMIDINA COMO MODULADORES DE LA LRRK2"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 403/14			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL NOMBRE IDENTIFICACIÓN TIPO			
4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Suiza	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		Basilea	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BAKER-GLENN	Charles	Reino Unido	
2. BURDICK	Daniel Jon	Estados Unidos de América	
3. CHAMBERS	Mark	Reino Unido	
4. CHAN	Bryan K.	Canadá	
5. CHEN	Huifen	Estados Unidos de América	
6. ESTRADA	Anthony	Estados Unidos de América	
7. GUNZNER	Janet L.	Estados Unidos de América	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Reino Unido		Essex	1. c/o BioFocus, Chesterford Research Park, Saffron Walden, Essex CB10 1 XL, Reino Unido.
Estados Unidos de América	California	South San Francisco	2. c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.
Reino Unido		Essex	3. c/o BioFocus, Chesterford Research Park, Saffron Walden, Essex CB10 1 XL, Reino Unido.
Estados Unidos de América	California	South San Francisco	4. c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.
Estados Unidos de América	California	South San Francisco	5. c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.
Estados Unidos de América	California	South San Francisco	6. c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.
Estados Unidos de América	California	South San Francisco	7. c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P. 53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/351,530	10/06/04
1. Estados Unidos de América		US	61/482,455	11/05/04

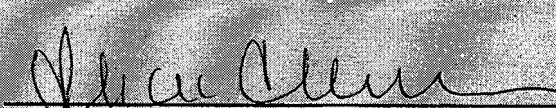
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.
-----------	--

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.
-----------	--

13	REDUCCIÓN DE TASAS <i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias. </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar </td> </tr> </table>		Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar		

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.
-----------	--

14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0090309	Fecha 03-09-2012
-----------	---	---------------	------------------

15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>  ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado
-----------	---

16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD		
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 208 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 27 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica. 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. </td> </tr> </table>		Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 208 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 27 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica. 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 208 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 27 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica. 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☐ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
8. SHORE		Daniel	Canadá	
9. SWEENEY		Zachary Kevin	Estados Unidos de América	
10. WANG		Shumei	Canadá	
11. ZHAO		Gulling	Estados Unidos de América	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
8. c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.		South San Francisco	California	Estados Unidos de América
9. c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.		South San Francisco	California	Estados Unidos de América
10. c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.		South San Francisco	California	Estados Unidos de América
11. c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América.		South San Francisco	California	Estados Unidos de América
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

DERIVADOS DE AMINOPIRIMIDINA COMO MODULADORES DE LA LRRK2Ámbito de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que modulan la función de la LRRK2 y son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la LRRK2 y estados patológicos tales como la enfermedad de Parkinson.

Antecedentes de la invención

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

El gen que codifica la proteína quinasa rica en repeticiones leucina 2 (LRRK2) se ha identificado en asociación con la enfermedad de Parkinson hereditaria (Paisan-Ruiz y col., Neuron, vol. 44(4), pp. 595-600, 2004; Zimprich y col., Neuron, vol. 44(4), 601-607, 2004). Los estudios realizados "in vitro" indican que la mutación asociada con la enfermedad de Parkinson conduce a una mayor actividad de la quinasa LRRK2 y una menor proporción de hidrólisis de la GTP si se compara con el tipo salvaje (Guo y col., Experimental Cell. Research, vol. 313(16), pp. 3658-3670, 2007. Se han utilizado los anticuerpos anti-LRRK2 para marcar los

cuerpos de Lewy del tronco encefálico, asociados con la enfermedad de Parkinson y los anticuerpos corticales asociados con la demencia de cuerpos de Lewy, lo cual sugiere que la LRRK2 puede desempeñar un papel importante en la formación de cuerpos de Lewy y en la patogénesis asociada con estas enfermedades (Zhou y col., *Molecular Degeneration* 1, 17, 2006, doi:10.1186/1750-1326-1-17). Se ha identificado también la LRRK2 como gen potencialmente asociado con una mayor susceptibilidad para la enfermedad de Crohn y susceptibilidad para la lepra (Zhang y col., *New England J. Med.*, vol. 361, pp. 2609-2618, 2009).

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

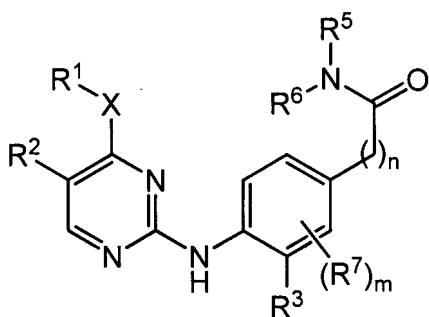
Por consiguiente, los compuestos y composiciones eficaces para modular la actividad de la LRRK2 pueden proporcionar un tratamiento para las enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo la enfermedad de Parkinson y la demencia de cuerpos de Lewy, para trastornos del SNC, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y la discinesia inducida por L-dopa, para el cáncer, por ejemplo el cáncer de riñón, de mama, de próstata, de sangre, de papilas renales y de pulmón, la leucemia mielógena aguda y el mieloma múltiple y para enfermedades inflamato-

- 3 -

rias, por ejemplo la lepra, la enfermedad de Crohn, la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Hay demanda en especial de compuestos que tengan afinidad con la LRRK2 y que sean selectivos de la LRRK2 más que de otras quinasas, por ejemplo la JAK2 y que puedan proporcionar fármacos eficaces para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Parkinson.

Resumen de la invención

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



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

m es un número de 0 a 3;

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

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquínilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxialquenilo C₂₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; (alquilsulfonil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahydrofurano; tetrahydrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R^a junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de tres a seis eslabones, que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S y que está sustituido por oxo, halógeno o alquilo C₁₋₆;

- R^2 es: halógeno; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquinilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofurano; tetrahidrofurano-
 5 ranil-alquilo C_{1-6} ; acetilo; oxetano; u oxetano-alquilo C_{1-6} ;
- R^3 es: $-OR^4$; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofurano; tetrahidrofurano-
 10 R⁴ es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} o halógeno; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} o halógeno; tetrahidrofurano; tetrahidrofurano-
 15 R⁵ es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;
 n es el número 0 ó 1;
- R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; aminoalquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; heterociclilo; o heterociclilalquilo C_{1-6} ; dichos cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , heterociclilo y
 20 heterociclilalquilo C_{1-6} pueden estar en cada caso opcionalmente sustituidos por uno, dos, tres ó cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; halógeno; nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-
 25 alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos
 junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones;
 o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegi-

do entre O, N y S(O)_n y que está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halógeno, nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones; y R⁷ es: halógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆.

La invención incluye además a todos los isómeros ópticos, es decir, a los diastereoisómeros, mezclas de diastereómeros, mezclas racémicas, todos los enantiómeros y/o tautómeros correspondientes así como los solvatos de los compuestos de la fórmula I.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, métodos de uso de los compuestos y métodos de obtención de los compuestos.

15 Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los términos siguientes empleados en esta solicitud, incluidas la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se definen a continuación. Nótese que, cuando se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “uno”, “una”, “el” o “la” incluyen también a los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

“Acetilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa el grupo – C=O–CH₃.

25 “Alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, formado únicamente por átomos de carbono e hidrógeno y que tiene de uno a doce átomos de carbono. “Alquilo inferior” significa un resto alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir,

alquilo C_{1-6} . Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

5 "Alquenilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo monovalente ramificado de dos a seis átomos de carbono, es decir, alquenilo C_{2-6} que contiene por lo menos un doble enlace, p.ej. etenilo, propenilo y similares.

10 "Alquinilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo monovalente ramificado de dos a seis átomos de carbono, es decir, alquinilo C_{2-6} que contiene por lo menos un triple enlace, p.ej. etinilo, propinilo y similares.

15 "Alquileno", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo divalente saturado lineal, de uno a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo divalente saturado ramificado, de tres a seis átomos de carbono, p.ej. metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

20 "Alcoxi" y "alquiloxi", solos o en combinación con otros grupos, pueden utilizarse indistintamente y significan un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto alquilo ya definido. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

25 "Alcoxialquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $Ra-O-Rb-$, en la que Ra es alquilo y Rb es alquileno ya definidos antes, p.ej. (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} . Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen, a título ilustrativo, el 2-metoxietilo, 3-metoxi-propilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxi-propilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

“Alcoxialcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es alcoxi ya definidos.

“Alquilcarbonilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $-C(O)-R$, en la que R es alquilo ya definido antes, p.ej. (alquil C₁₋₆)-carbonilo.

“Alcoxycarbonilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-C(O)-R$, en la que R es alcoxi ya definido antes, p.ej. (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo.

“Alquilcarbonilalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-R-C(O)-R$, en la que R es alquileo y R' es alquilo ya definidos antes, p.ej. (alquil C₁₋₆)-carbonil-alquilo C₁₋₆.

“Alcoxycarbonilalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-R-C(O)-R$, en la que R es alquileo y R' es alcoxi ya definidos antes, p.ej. (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-alquilo C₁₋₆.

“Alcoxycarbonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-C(O)-R'$, en la que R es alquileo y R' es alcoxi ya definidos antes, p.ej. (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-alcoxi C₁₋₆.

“Hidroxycarbonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-C(O)-OH$, en la que R es alquileo ya definido antes, p.ej. (alcoxi C₁₋₆)-carbonil-OH.

“Alquilaminocarbonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-C(O)-NHR'$, en la que R es alquileo y R' es alquilo ya definidos antes.

“Dialquilaminocarbonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-C(O)-NR'R''$, en la que R es alquileo y R' y R'' son alquilo, ya definidos antes.

“Alquilaminoalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-NHR'$, en la que R es alquileo y R' es alquilo ya definidos antes.

5 “Dialquilaminoalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-NR'R'$, en la que R es alquileo y R' y R'' son alquilo ya definidos antes.

“Alquilsulfonilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $-SO_2-R$, en la que R es alquilo ya definido antes, p.ej. alquilsulfonilo C_{1-6} .

10 “Alquil-heterociclilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $(alquil\ C_{1-6})-R$, en la que R es heterociclilo ya definido antes, p.ej. $(alquil\ C_{1-6})$ -heterociclilo.

“Alquilsulfonilalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $-R'-SO_2-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es alquilo ya definidos antes, p.ej. $(alquilsulfonil\ C_{1-6})$ -alquilo C_{1-6} .

“Alquilsulfonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-SO_2-R'$, en la que R es alquileo y R' es alquilo ya definidos antes.

20 “Amino”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $-NRR'$, en la que R y R' son independencia entre sí son hidrógeno o alquilo ya definido antes. “Amino” incluye, pues, a “alquilamino” (en el que uno de R y R' es alquilo y el otro es hidrógeno) y “dialquilamino” (en el que R y R' son ambos alquilo).

“Aminocarbonilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-C(O)-R$, en la que R es amino ya definido antes.

“Alcoxi-amino”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $-NR-OR'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo ya definido antes.

“Alquilsulfanilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula -SR, en la que R es alquilo ya definido antes.

“Aminoalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo -R-R', en el que R' es amino y R es alquilenos ya definidos antes, p.ej. aminoalquilo C₁₋₆. “Aminoalquilo” incluye al aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. El resto amino de “aminoalquilo” puede estar sustituido una o dos veces con alquilo, formando “alquilaminoalquilo” y “dialquilaminoalquilo”, respectivamente. “Alquilaminoalquilo” incluye al metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares. “Dialquilaminoalquilo” incluye al dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo y similares.

“Aminoalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo -OR-R', en el que R' es amino y R es alquilenos ya definidos antes.

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

“Aminocarboniloxialquilo” o “carbamilalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula -R-O-C(O)-NR'R", en la que R es alquilenos y R' y R" con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo ya definido antes.

“Alquinilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula -O-R-R', en la que R es alquilenos y R' es alquilo ya definidos antes.

“Arilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, formado por un anillo mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido del modo aquí indicado. Lo ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxo-

- 10 -

nilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo y similares, que pueden estar opcionalmente sustituidos del modo aquí indicado.

5 “Arilalquilo” y “aralquilo”, solos o en combinación con otros grupos, pueden utilizarse indistintamente y significan un resto $-R^aR^b$, en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo ya definidos antes; p.ej. los fenilalquilos del tipo bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de arilalquilo.

10 “Arilsulfonilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-SO_2-R$, en la que R es arilo ya definido antes.

“Ariloxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R$, en la que R es arilo ya definido antes.

15 “Aralquiloxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es arilo ya definidos antes.

“Carboxi” o “hidroxicarbonilo”, solo o en combinación con otros grupos, pueden utilizarse indistintamente y significan un grupo de la fórmula $-C(O)-OH$.

20 “Cianoalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo ya definido antes y R'' es ciano o nitrilo.

25 “Cicloalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto carbocíclico saturado monovalente, formado por anillos mono- o bi-cíclicos, p.ej. cicloalquilo C_{3-6} . Los cicloalquilos especiales están sin sustituir o sustituidos por alquilo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido del modo ya definido antes. A menos que se defina de otro modo, el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, cada sustituyente es con independencia hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a:

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos (cicloalquenos).

“Cicloalquilalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $-R'-R$, en la que R' es alquileo y R es cicloalquilo ya definidos antes, p.ej. (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} .

“Cicloalquilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es cicloalquilo ya definidos antes.

“Cicloalquilcarbonilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $-C(O)-R$, en la que R es cicloalquilo ya definido antes, p.ej. (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo.

“Heteroarilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo estará en el anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo ya definido antes. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzo-
tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzo-
oxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoli-
zinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y simila-
res opcionalmente sustituidos, cada uno de ellos que puede estar opcionalmente sustituido del modo aquí indicado.

"Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo ya definidos antes.

5 "Heteroarilsulfonilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-SO_2-R$, en la que R es heteroarilo ya definido antes.

"Heteroariloxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R$, en la que R es heteroarilo ya definido antes.

10 "Heteroaralquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo ya definidos antes.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", solos o en combinación con otros grupos, pueden utilizarse indistintamente e indican un sustituyente flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

15 "Haloalquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa alquilo ya definido antes, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por halógenos iguales o diferentes, p.ej. halo-alquilo C_{1-6} . Es especial el fluor-alquilo C_{1-6} . Los ejemplos de haloalquilos incluyen al $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoralquilo (p.ej. $-CF_3$) y similares.

20 "Haloalcoxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto haloalquilo ya definido antes, p.ej. haloalcoxi C_{1-6} . Un ejemplo de haloalcoxi es el difluormetoxi.

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

25 "Heterociclilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto saturado monovalente, que consta de uno a tres anillos e incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido del modo aquí definido. Los ejem-

- 13 -

plos de restos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepinilo, pirrolidinilo, azetidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, oxetanilo y similares opcionalmente sustituidos. Dichos heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos del modo aquí indicado. Son especiales el morfolinilo, piperidinilo, octahidro-pirido[1,2-a]pirazinilo, azetidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, [1,4]oxazepanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]-heptilo, (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptilo, pirimidinilo y oxetan-3-ilo. Son específicos el morfolin-4-ilo, piperidin-1-ilo, octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, azetidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]hept-5-ilo, (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 8-oxa-3-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ilo, 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo, pirimidin-5-ilo y oxetan-3-ilo.

15 "Heterociclilalquilo", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula -R-R', en la que R es alquileo y R' es heterociclilo ya definidos antes, p.ej. heterociclil-alquilo C₁₋₆.

"Heterocicliloxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es heterociclilo ya definido antes.

20 "Heterociclilalcoxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula -OR-R', en la que R es alquileo y R' es heterociclilo ya definidos antes.

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

25 "Hidroxialcoxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es hidroxialquilo ya definidos antes.

"Hidroxialquilamino", solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula -NR-R', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo ya definidos antes.

“Hidroxialquilaminoalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto de la fórmula $-R-NR'-R''$, en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo y R'' es hidroxialquilo ya definidos antes.

5 “Hidroxicarbonilalquilo” o “carboxialquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-R-(CO)-OH$, en la que R es alquileo ya definidos antes.

“Hidroxicarbonilalcoxi”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-R-C(O)-OH$, en la que R es alquileo ya definidos antes.

10 “Hidroxialquiloxicarbonilalquilo” o “hidroxialcoxicarbonilalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-R-C(O)-O-R-OH$, en la que cada R es alquileo y puede ser igual o diferente.

“Hidroxialquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto alquilo ya definido antes, sustituido por uno o más, por ejemplo, uno, dos o tres
15 grupos hidroxil, con la condición de que un mismo átomo de carbono no lleva más de un grupo hidroxil, p.ej. el hidroxil-alquilo C_{1-6} . Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: hidroximetil, 2-hidroxietil, 2-hidroxipropil, 3-hidroxipropil, 1-(hidroximetil)-2-metilpropil, 2-hidroxibutil, 3-hidroxibutil, 4-hidroxibutil, 2,3-dihidroxipropil, 2-hidroxil-1-hidroximetiletil, 2,3-dihidroxibutil,
20 3,4-di-hidroxibutil y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropil.

“Hidroxicicloalquilo”, solo o en combinación con otros grupos, significa un resto cicloalquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno del resto cicloalquilo se han reemplazado por un sustituyente hidroxil. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-, 3- ó 4-hidroxiciclohexil y
25 similares.

“Alcoxi-hidroxialquilo” e “hidroxil-alcoxialquilo”, solos o en combinación con otros grupos, pueden utilizarse indistintamente y significan un alquilo ya definido antes que está sustituido por lo menos una vez por hidroxil y por lo menos una vez

por alcoxi. "Alcoxi-hidroxi-alquilo" e "hidroxi-alcoxi-alquilo" abarcan, pues, por ejemplo, al 2-hidroxi-3-metoxi-propan-1-ilo y similares.

"Urea" o "ureido", solos o en combinación con otros grupos, significan un grupo de la fórmula $-NR'-C(O)-NR''R'''$ en la que R' , R'' y R''' con independencia
5 entre sí son hidrógeno o alquilo.

"Carbamato", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-O-C(O)-NR'R''$, en la que R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

"Carboxi", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de
10 la fórmula $-O-C(O)-OH$.

"Sulfonamido", solo o en combinación con otros grupos, significa un grupo de la fórmula $-SO_2-NR'R''$, en la que R' , R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

"Opcionalmente sustituido" cuando se emplea en asociación con un resto
15 "arilo", fenilo", "heteroarilo" "cicloalquilo" o "heterociclilo" significa que dicho resto está sin sustituir (es decir, todas las valencias abiertas están ocupadas por un átomo de hidrógeno) o sustituido por grupos específicos, del modo aquí indicado.

"Grupo saliente" significa un grupo que tiene el significado asociado convencionalmente con este término en química orgánica, es decir, un átomo o grupo
20 desplazable en condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo el metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosi-
loxi y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo, acilo y similares.

25 "Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a: agonista, antagonista y similares, aquí definidos.

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

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia descritos a continuación pueden ocurrir pero no de modo obligado y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y aquellos en los que no ocurre.

“Enfermedad” y “estado patológico” significa cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

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

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

Las “sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significan sales que son farmacéuticamente aceptables, del modo aquí definido y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original.

Se da por supuesto que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) o las formas cristalinas (polimorfos) aquí definidas, de la sal de adición de ácido.

Los ejemplos de sales idóneas con ácidos inorgánicos y orgánicos incluyen, pero no se limitan a las sales del ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico,

- 17 -

ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, ácido trifluoracético y similares. Son preferidos el ácido fórmico, el ácido trifluoracético y el ácido clorhídrico.

5 Los términos "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" indican vehículos y sustancias auxiliares, por ejemplo diluyentes o excipientes, que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación.

El término "composición farmacéutica" o reducido a "composición" indica
10 un producto que contiene los ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto obtenido directa o indirectamente por combinación de los ingredientes especificados en cantidades especificadas. Abarca con preferencia a un producto que contiene uno o más ingredientes activos y un vehículo opcional, formado por ingredientes inertes, así como
15 cualquier producto obtenido directa o indirectamente por combinación, complejación o agregación de dos o más ingredientes o por disociación de uno o más ingredientes o por otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes.

"Grupo protector" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio
20 reactivo del compuesto multifuncional, de modo que puede llevarse a cabo la reacción química de modo selectivo en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido asociado convencionalmente con estos términos en química sintética. Ciertos procesos de esta invención se basan en la intervención de grupos protectores para bloquear átomos de nitrógeno y/u oxígeno reactivos, que están presentes en
25 los compuestos reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se emplean indistintamente y significan los grupos destinados a proteger el átomo de nitrógeno de cualquier reacción indeseable durante los procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores de

nitrógeno incluyen, pero no se limitan a: trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (BOC) y similares. Los expertos sabrán elegir el grupo por su capacidad de resistir las reacciones en las que debe intervenir y por su facilidad de eliminación posterior.

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

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

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

“Sujeto” significa mamíferos y no mamíferos. Son mamíferos los miembros del grupo de los mamíferos, que incluye pero no se limita a: humanos; primates no humanos, por ejemplo chimpancés y otras especies de monos y simios; animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, por ejemplo conejos, perros y gatos; animales de labo-

ratorio, incluidos los roedores, por ejemplo ratas, ratones y cobayas; y similares. Los ejemplos no mamíferos incluyen, pero no se limitan a: aves y similares. El término "sujeto" no indica una edad ni sexo concretos.

El término "concentración inhibidora semimáxima" (IC_{50}) es la concentra-
5 ción de un compuesto concreto requerida para obtener una inhibición del 50 % de un proceso biológico "in vitro". Los valores IC_{50} pueden convertirse logarítmica-
mente en valores pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), en los que los valores más elevados indican
potencias exponencialmente mayores. El valor IC_{50} no es un valor absoluto, sino
que depende de las condiciones experimentales, p.ej. de las concentraciones
10 empleadas. El valor IC_{50} puede convertirse en una constante de inhibición absolu-
ta (K_i) aplicando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. 22, 3099,
1973). El término "constante de inhibición" (K_i) indica la afinidad de fijación abso-
luta de un inhibidor concreto con respecto a un receptor. Se mide efectuando en-
sayos de competición y es igual a la concentración en la que un inhibidor concreto
15 ocupará el 50% de los receptores si el ligando competidor (p.ej. un radioligando)
está también presente. Los valores K_i pueden convertirse logarítmicamente en
valores pK_i ($-\log K_i$), en los que los valores más elevados indican potencias expo-
nencialmente mayores.

La "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un com-
20 puesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es
suficiente para efectuar dicho tratamiento del estado patológico. La "cantidad te-
rapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, estado patológico a
tratar, la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud
del sujeto, la vía y la forma de administración, el criterio del facultativo que atiende
25 al paciente o del veterinario y de otros factores.

Los términos "definido antes" y "definido aquí" cuando se refieren a una
variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las
definiciones concretas, si las hubiera.

- 20 -

El término "tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un tetrahidrofuranilo unido a través de un alquilo ya definido antes.

El término "tetrahidropiranil-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un tetrahidropiranilo unido a través de un alquilo ya definido antes.

El término "oxetanil-alquilo C₁₋₆", solo o en combinación con otros grupos, significa un oxetanilo unido a través de un alquilo ya definido antes.

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

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

Nomenclatura y estructuras

En general, la nomenclatura y nombres químicos empleados en esta solicitud se basan en el programa ChemBioOffice™ de CambridgeSoft™. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno de las estructuras en cuestión indica la presencia de un átomo de hidrógeno, a menos que se indique otra cosa. Si un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno se representa en una valencia abierta en el átomo de nitrógeno y se indican variables de tipo Ra, Rb o Rc en el anillo heteroarilo, entonces tales variables pue-

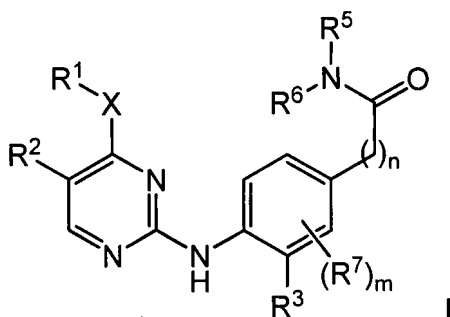
- 21 -

den estar unidas o fijadas a la valencia abierta del nitrógeno. Si la estructura tiene un centro quiral, pero no se representa una estereoquímica específica para dicho centro quiral, entonces los dos enantiómeros asociados con el centro quiral están comprendidos dentro de dicha estructura. Si una estructura representada puede
5 existir en múltiples formas tautómeras, todos los tautómeros estarán comprendidos en la estructura. Los átomos representados en las estructuras en cuestión se da por supuesto que abarcan a todos los isótopos de origen natural de dichos átomos. Por ejemplo, los átomos de hidrógeno representados aquí incluyen también al deuterio y al tritio y los átomos de carbono incluyen también a los isótopos
10 C13 y C14.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la presente se incorporan a la misma en su totalidad como referencias.

Compuestos de la invención

La invención proporciona compuestos de la fórmula I:



15

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

m es un número de 0 a 3;

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

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-
alquilo C₁₋₆; hidroxialquenilo C₂₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; (alquilsulfonil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆;
6; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-

- 22 -

alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; tetrahidropiranilo; tetrahidropiranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

o R¹ y R^a junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de tres a seis eslabones, que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S y que está sustituido por oxo, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es: halógeno; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquinilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

R³ es: -OR⁴; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

R⁴ es: hidrógeno, alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o halógeno; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆ o halógeno; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

n es el número 0 ó 1;

R⁶ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxil-alquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterociclil-alquilo C₁₋₆; dichos cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterociclil-alquilo C₁₋₆ están en cada caso opcionalmente sustituidos por uno, dos, tres ó cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halógeno;

- 23 -

nitrido; (alquilo C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones;

- 5 o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S(O)_n y que está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halógeno, nitrido; (alquilo C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; (alquilo C₁₋₆)-heterociclilo, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones; y

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

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

m es el número 0 ó 1,

X es: -NR^a- o -O-, en el que R^a es hidrógeno;

- R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; (alquilsulfonil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por tetrahidrofurano; tetrahidrofurano-alquilo C₁₋₆; tetrahidropirano; tetrahidropirano-alquilo C₁₋₆;

- o R¹ y R^a junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de tres a seis eslabones, que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O y N;

- 24 -

R^2 es: halógeno; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquínilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por acetilo;

R^3 es: $-OR^4$; halógeno; alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ;

5 R^4 es: hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ;

R^5 es: hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

n es el número 0 ó 1;

10 R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; heterociclilo; o heterociclíl-alquilo C_{1-6} ; dichos cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclíl-alquilo C_{1-6} están en cada caso opcionalmente sustituidos por uno, dos, tres ó cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halógeno y nitrilo;

15 o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O y N y que está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; hidroxi; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; halógeno, nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; (alquil C_{1-6})-heterociclilo, (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones; y

R^7 es: halógeno o alcoxi C_{1-6} .

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

m es el número 0 ó 1,

X es $-NH-$ u $-O-$;

R^1 es alquilo C_{1-6} ;

- 25 -

R^2 es halógeno; ciano o halo-alquilo C_{1-6} ;

R^3 es $-OR^4$ o halógeno;

R^4 es alquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno;

5 n es el número 0;

R^6 es alquilo C_{1-6} ;

o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino; y

R^7 es halógeno o alcoxi C_{1-6} .

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

m es el número 0 ó 1,

X es $-NH-$ u $-O-$,

R^1 es metilo o etilo;

15 R^2 es Cl, CN o trifluormetilo;

R^3 es Cl, metoxi, etoxi o isopropoxi;

R^5 es hidrógeno;

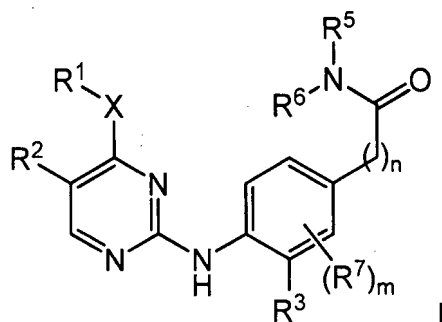
n es el número 0;

R^6 es tert-butilo;

20 o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo morfolino; y

R^7 es F o metoxi.

La invención proporciona además compuestos de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que:

m es un número de 0 a 3;

X es: $-NR^a$ -, $-O$ -; o $-S(O)_r$ -, en la que r es un número de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o

5 alquilo C_{1-6} ;

R^1 es: alquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquenilo C_{2-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; (alquilsulfonyl C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo

10 C_{1-6} ; tetrahydrofurano; tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetano-alquilo C_{1-6} ;

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

15 R^2 es: halógeno; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquinilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; tetrahydrofurano; tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-6} ; acetilo; oxetanilo; u oxetano-alquilo C_{1-6} ;

20 R^3 es: $-OR^4$; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; tetrahydrofurano; tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetano-alquilo C_{1-6} ;

25 R^4 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} o halógeno; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} o halógeno; tetrahydrofurano; tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetano-alquilo C_{1-6} ;

- 27 -

R^5 es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;

n es el número 0 ó 1;

R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; heterociclilo; o heterociclil-alquilo C_{1-6} ; dichos cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclil-alquilo C_{1-6} están en cada caso opcionalmente sustituidos por uno, dos, tres ó cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxi; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; halógeno; nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones;

o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y $S(O)_n$ y que está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxi; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; halógeno, nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones; y

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es el número 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, n es el número 1.

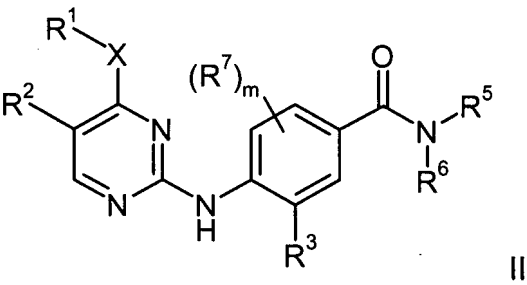
En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R^1 y R^a junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de tres a seis eslabones, que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S y que puede estar opcionalmente sustituido por oxo, halógeno o alquilo C_{1-6} .

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R¹ y R^a junto con los átomos, a los que están unidos, forman un resto pirrolidinilo, piperidinilo o oxazoladionilo.

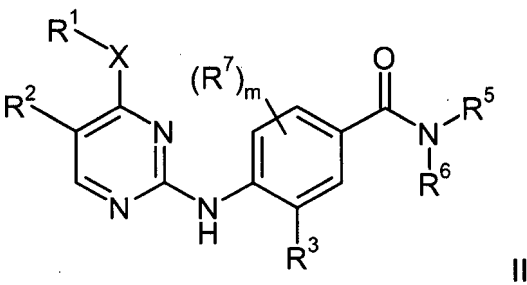
En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, R² es acetilo.

En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés son de la fórmula II:



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

En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés son de la fórmula II:



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

m es un número de 0 a 3;

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

- 29 -

- R¹ es: alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquenilo C₂₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; (alquilsulfonil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;
- R² es: halógeno; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquinilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;
- R³ es: -OR⁴; halógeno; ciano; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;
- R⁴ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;
- R⁵ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;
- R⁶ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterocicilil-alquilo C₁₋₆; dichos cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterocicilil-alquilo C₁₋₆ pueden estar en cada caso opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxi; hidroxi-alquilo C₁₋₆; halógeno; nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (ci-

- 30 -

cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones; o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S(O)_n y que está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C₁₋₆; halógeno, nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones; y R⁷ es: halógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, si R¹ es cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, entonces X es -O-.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I, si R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropil-alquilo C₁₋₆ o ciclobutil-alquilo C₁₋₆, entonces X es -O-.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, m es un número de 0 a 2.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, m es el número 0 ó 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, m es el número 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, m es el número 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, r es el número 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, r es el número 2.

- 31 -

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, X es -NR^a- u -O-.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, X es -NR^a.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, X es -O-.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, X es -S(O)_n-.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, X es -NH- u -O-.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^a es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^a es alquilo C₁₋₆.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; (alquilsulfonil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; (alquilsulfonil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; o (alquilsulfonil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆.

- 32 -

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

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

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 es (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 es amino-alquilo C_{1-6} .

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 es (alquilsulfonil C_{1-6})-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} .

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 es (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 es tetrahydrofuranilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 es tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 es u oxetano-alquilo C_{1-6} .

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^1 es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclo-

- 33 -

hexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; ciclopropiletilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilmetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; isobutilo; 3,3-dimetilpropilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopentilmetilo; metoxietilo; oxetanilo; o tetrahidrofuranilmetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; o isobutilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es metilo o etilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es metilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es etilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilmetilo; o ciclopropiletilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R¹ es: ciclopentilo; ciclohexilo; o ciclopentilmetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R² es: halógeno; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetanolalquilo C₁₋₆.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R² es: halógeno; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; ciano; alquinilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆.

- 34 -

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es: halógeno; alcoxi C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; ciano; cicloalquilo C_{3-6} ; o (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} .

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es: halógeno; alcoxi C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; o (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es: halógeno; halo-alquilo C_{1-6} ; o ciano.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es: halógeno; o halo-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es alcoxi C_{1-6} .

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es halo-alcoxi C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es halo-alquilo C_{1-6} .

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es cicloalquilo C_{3-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es tetrahydrofuranilo.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es oxetanilo.

- 35 -

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es oxetano-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es halógeno, trifluormetilo o ciano.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es cloro, trifluormetilo o ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es flúor, cloro o bromo.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es cloro.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es flúor.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es bromo.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es trifluormetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es metoxi.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es alquínilo C_{2-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^2 es alquénilo C_{2-6} .

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es -OR⁴.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: alquilo C_{1-6} ; o halo-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: halógeno; u $-OR^4$.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: halógeno; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquiloxi C_{3-6} ; o (cicloalquil C_{3-6})-alquiloxi C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquiloxi C_{3-6} ; o (cicloalquil C_{3-6})-alquiloxi C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: halógeno; alcoxi C_{1-6} ; ciano; o halo-alcoxi C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: halógeno; alcoxi C_{1-6} ; o halo-alcoxi C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: metoxi; halógeno; trifluormetoxi; difluormetoxi; 2-halo-etoxi o 2,2,2-trihaloetoxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: metoxi; o halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: metoxi; cloro; o flúor.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es metoxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es cloro.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es flúor.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: alcoxi C_{1-6} ; ciano; o halo-alcoxi C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es: alcoxi C_{1-6} ; o halo-alcoxi C_{1-6} .

- 37 -

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es alcoxi C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es metoxi.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es ciano.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es cicloalquilo C_{3-6} .

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es tetrahydrofuranilo. En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-6} .

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es oxetanilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^3 es oxetano-alquilo C_{1-6} .

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; o (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; o cicloalquilo C_{3-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es alquilo C_{1-6} .

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es halo-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} .

- 38 -

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es cicloalquilo C_{3-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} .

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es tetrahydrofuranilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-6} .

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es oxetanilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es u oxetano-alquilo C_{1-6} .

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es: metilo; etilo; isopropilo; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; 2-halo-etilo; o 2,2,2-trihaloetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^4 es metilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 es hidrógeno.

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 es metilo.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 es etilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es hidrógeno.

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} .

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es amino-alquilo C_{1-6} .

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxi; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; halógeno; nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxi; hidroxi-alquilo C_{1-6} ; halógeno; nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

25 En las formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R^6 es heterociclilo, dicho heterociclo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; morfolino; tiomorfolino; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno está opcionalmente sustituido del modo ya definido antes.

En las formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R⁶ es heterociclilo, dicho heterociclo puede ser: azetidínilo; pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; o morfolinilo; cada uno puede estar opcionalmente sustituido del modo ya definido antes, es decir, dicho heterociclo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxí; hidroxí-alquilo C₁₋₆; halógeno; nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es heterociclilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxí; hidroxí-alquilo C₁₋₆; halógeno; nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

En las formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R⁶ es heterociclil-alquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidínilo; pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno está opcionalmente sustituido del modo ya definido antes, es decir, cada porción heterociclilo está opcionalmente sustituida por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxí; hidroxí-alquilo C₁₋₆; halógeno; nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

- 41 -

En las formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R^6 es heterociclil-alquilo C_{1-6} , la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; o morfolino; cada uno está opcionalmente sustituido del modo ya definido antes.

- 5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es heterociclil-alquilo C_{1-6} , cuya porción heterociclilo está opcionalmente sustituida por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxil; hidroxil-alquilo C_{1-6} ; halógeno; nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-
10 alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es hidrógeno; metilo; etilo; isopropilo; o ciclopropilo.

- 15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 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; tert-butilo; 2-hidroxil-2-metil-propilo; ciclobutilo; 1-metil-ciclobutilo; 2-hidroxil-propilo; 1-ciano-ciclopropilo; 3,3-difluor-ciclobutilo; ciclopropilmetilo; 3-fluor-ciclobutilo; o 2,2-
20 difluoretilo;

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es metilo.

- 25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es etilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es isopropilo.

- 42 -

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es 2-amino-propilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es oxetan-3-ilo.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es 2-metoxi-etilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es 2-hidroxi-etilo.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es ciclopropilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es piperidin-4-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es 1-metil-piperidin-4-ilo.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es tert-butilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es 2-hidroxi-2-metil-propilo.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es clobutilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es 1-metil-ciclobutilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es 2-hidroxi-propilo.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es 1-ciano-ciclopropilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^6 es 3,3-difluor-ciclobutilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es ciclopropilmetilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 3-fluor-ciclobutilo.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁶ es 2,2-difluoretilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S(O)_n y que está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos
10 elegidos con independencia entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, halógeno, nitrilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo y heterociclilo o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están
15 unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

En las formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S(O)_n, dicho anillo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino;
20 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; o 8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido del modo ya definido antes.

En las formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, en las que R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido
25 entre O, N y S(O)_n, dicho anillo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; o morfolino; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido del modo ya definido antes.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto morfolinilo, que está opcionalmente sustituido una o dos veces por grupos elegidos con independencia entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxí, 5 hidroxí-alquilo C₁₋₆, halógeno, nitrilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo, amino y heterociclilo o los dos grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ 10 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto piperidinilo, que está opcionalmente sustituido una o dos veces por grupos elegidos con independencia entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxí, hidroxí-alquilo C₁₋₆, halógeno, nitrilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo, amino y 15 heterociclilo o los dos grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto piperazinilo, que está opcionalmente sustituido una o dos veces por grupos elegidos con independencia entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxí, 20 hidroxí-alquilo C₁₋₆, halógeno, nitrilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo, amino y heterociclilo o los dos grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto pirrolidinilo, que está opcionalmente sustituido una o dos veces por grupos elegidos con independencia entre alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, hidroxí,

- 45 -

hidroxi-alquilo C₁₋₆, halógeno, nitrilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo, amino y heterociclilo o los dos grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

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

- 46 -

piperazin-1-ilo; (3R,5S)-dimetil-piperazin-1-ilo; 3-fluor-pirrolidin-1-ilo; (S)-3-fluor-pirrolidin-1-ilo; piperazin-1-ilo; 3,3-difluor-pirrolidin-1-ilo; 3,3-difluor-azetidin-1-ilo; 2,2,6,6-tetrafluor-morfolin-4-ilo; 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo; (S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo; (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo; (3S,4S)-3,4-difluorpirrolidin-1-ilo; 3,4-difluor-pirrolidin-1-ilo; y 3-metoxipirrolidin-1-ilo.

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

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-hidroxi-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-hidroxi-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4,4-dimetil-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,5-dimetil-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metil-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un azetidin-1-ilo.

- 48 -

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4,4-difluor-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-metil-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metoxi-piperidin-1-ilo.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,3-difluor-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-ciano-piperidin-1-ilo.
15

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-fluor-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-metoxi-piperidin-1-ilo.
20

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-etil-piperazin-1-ilo.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-acetil-piperazin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-trifluormetil-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-tert-butil-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
10 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (2-hidroxi-etil)-piperazin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-metil-pirrolidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
15 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-hidroximetil-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-metil-piperidin-1-ilo.
20

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un pirrolidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metanosulfonil-piperazin-1-ilo.
25

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-trifluormetil-pirrolidin-1-ilo.

- 50 -

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-metil-morfolin-4-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2,6-dimetil-morfolin-4-ilo.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2,2-dietil-morfolin-4-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-hidroximetil-
15 morfolin-4-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-isobutil-morfolin-4-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
20 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-hidroximetil-morfolin-4-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,3-dimetil-morfolin-4-ilo.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-metil-piperazin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-isopropil-piperazin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperazin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
10 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (S)-3-metil-morfolin-4-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
15 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (R)-3-metil-
20 morfolin-4-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
25 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-ilo.

- 52 -

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-ciclobutil-piperazin-1-ilo.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-oxetan-3-il-piperazin-1-ilo.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-morfolin-4-il-azetidin-1-ilo.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,3-difluor-azetidin-1-ilo.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-dimetilamino-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4-piperidin-4-il-piperazin-1-ilo.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 4,4-difluor-piperidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-morfolin-4-il-azetidin-1-ilo.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]hept-5-ilo.

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un [1,4]oxazepan-4-ilo.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ilo.

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

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

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (3R,5S)-dimetil-piperazin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3-fluor-pirrolidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (S)-3-fluor-pirrolidin-1-ilo.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un piperazin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,3-difluor-pirrolidin-1-ilo.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 3,3-difluor-azetidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2,2,6,6-tetrafluor-
20 morfolin-4-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6
25 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]-heptan-5-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^5 y R^6 5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un (3S,4S)-3,4-difluorpirrolidin-1-ilo; 3,4-difluorpirrolidin-1-ilo; o 3-metoxipirrolidin-1-ilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es al- 10 quilo C_{1-6} .

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

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

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es 15 halo-alcoxi C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es halógeno o metoxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es flú- 20 or, cloro o metoxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es flúor o cloro.

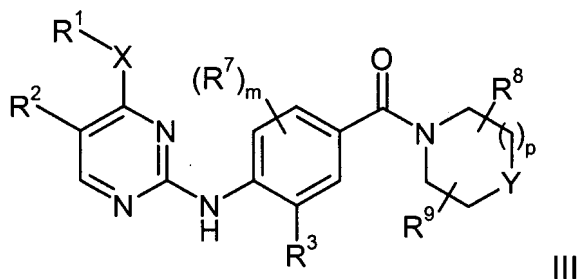
En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es metoxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es clo- 25 ro.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula I o de la fórmula II, R^7 es flúor.

- 56 -

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



5

en la que:

p es un número de 0 a 2;

Y es: -O-; -S(O)_r; -NR¹⁰; o -CR¹¹R¹²- cuando p es el número 1 ó 2; y Y es -CR¹¹R¹²- cuando p es el número 0;

10 R^8 y R^9 con independencia entre sí son hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halógeno; nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; o heterociclilo;

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

R^{10} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hidroxil-alquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; heterociclilo; o heterociclil-alquilo C₁₋₆;

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

R^{11} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o halógeno;

R^{12} es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆;

hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halógeno; nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo

- 57 -

C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; heterociclilo; o heterocicliil-alquilo C₁₋₆;

o R¹¹ y R¹² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3 a seis eslabones, que incluye opcionalmente un heteroátomo elegido entre O, N y

5 S;

o uno de R⁸ y R⁹ junto con R¹⁰ y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones;

o uno de R⁸ y R⁹ junto con R¹² y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones; y

10 m, r, X, R¹, R², R³ y R⁷ tienen los significados aquí definidos.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, p es el número 0 ó 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, p es el número 0.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, p es el número 1.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, p es el número 2.

15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, Y es -O-; -NR¹⁰; o -CR¹¹R¹²-.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, Y es -O-.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, Y es -NR¹⁰-.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, Y es -S(O)_r-.

20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, Y es -CR¹¹R¹²-.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R⁸ es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R⁹ es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

25 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R⁸ y R⁹ son hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R⁸ y R⁹ junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

- 58 -

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, uno de R^8 y R^9 junto con R^{10} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, uno de R^8 y R^9 junto con R^{12} y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es hidroxi-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es halo-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es hidroxi-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es (alquil C_{1-6})-carbonilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es alquilsulfonilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es cicloalquilo C_{3-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es heterociclilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{10} es heterociclil-alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{11} y R^{12} son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{11} es hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{11} es alquilo C_{1-6} .

En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{11} es halógeno.

- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es hidrógeno.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es alquilo C_{1-6} .
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es halo-alquilo C_{1-6} .
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es alcoxi C_{1-6} .
- 5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es halo-alcoxi C_{1-6} .
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es hidroxilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es hidroxilo-alquilo C_{1-6} .
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es halógeno.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es nitrilo.
- 10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es (alquil C_{1-6})-carbonilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es alquilsulfonilo C_{1-6} .
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es cicloalquilo C_{3-6} .
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es (cicloalquil C_{3-6})-
- 15 alquilo C_{1-6} .
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es amino.
- En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es dimetilamino.
- 20 En ciertas formas de ejecución de la fórmula III, R^{12} es heterociclilo.
- En las formas de ejecución de la fórmula III, en las que R^{10} es heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser: azetidino; pirrolidino; piperidino; piperazino; morfolino; tiomorfolino; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno de ellos
- 25 está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_{1-6} ; halógeno; nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y

- 60 -

heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

En las formas de ejecución de la fórmula III, en las que R^{10} es heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser: azetidinilo; pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; o
5 morfolinilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido del modo ya definido antes.

En las formas de ejecución de la fórmula III, en las que R^{10} es heterociclil-
alquilo C_{1-6} , la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidinilo; pirrolidinilo;
piperidinilo; piperazinilo; morfolinilo; tiomorfolinilo; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-
10 ilo; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]-hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilo; cada
uno de ellos está opcionalmente sustituido del modo ya definido antes.

En las formas de ejecución de la fórmula III, en las que R^{10} es heterociclil-
alquilo C_{1-6} , la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidinilo; pirrolidinilo;
piperidinilo; piperazinilo; o morfolinilo; cada uno de ellos está opcionalmente susti-
15 tuido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ;
halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_{1-6} ; halógeno;
nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-
alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos
20 junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis
eslabones.

En las formas de ejecución de la fórmula III, en las que R^{12} es heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser: azetidinilo; pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo;
morfolinilo; tiomorfolinilo; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilo; 2-oxa-5-aza-
biciclo[2.2.1]hept-5-ilo; o 8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-ilo; cada uno de ellos
25 está opcionalmente sustituido del modo ya definido antes.

En las formas de ejecución de la fórmula III, en las que R^{12} es heterociclilo, dicho heterociclilo puede ser: azetidinilo; pirrolidinilo; piperidinilo; piperazinilo; o
morfolinilo; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres

grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halógeno; nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los
5 átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

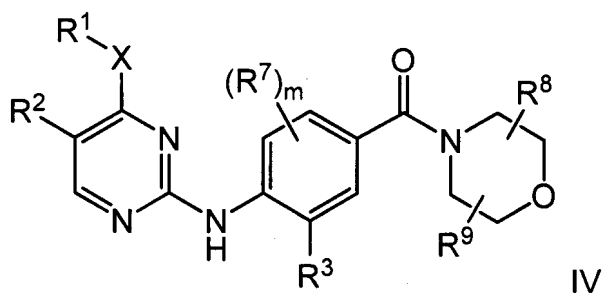
En las formas de ejecución de la fórmula III, en las que R¹² es heterociclilalquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidilil; pirrolidilil; piperidilil; piperazilil; morfolilil; tiomorfolilil; 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-ilil; 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilil; o 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilil; dicha
10 porción heterociclilo está en cada caso opcionalmente sustituida por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halógeno; nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los
15 átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

En las formas de ejecución de la fórmula III, en las que R¹² es heterociclilalquilo C₁₋₆, la porción heterociclilo del mismo puede ser: azetidilil; pirrolidilil; piperidilil; piperazilil; o morfolilil; cada uno de ellos está opcionalmente sustituido del modo ya definido antes.

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

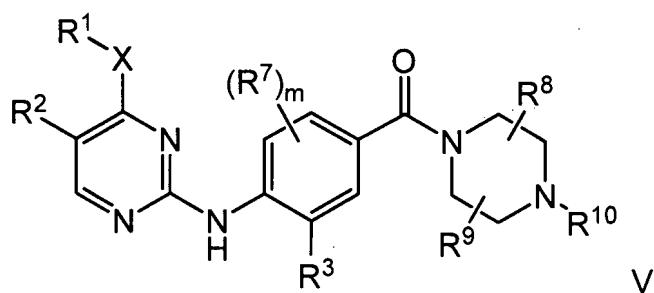
En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés pueden representarse más especialmente mediante la fórmula IV:

- 62 -



en la que m , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 y R^9 tienen los significados ya definidos antes.

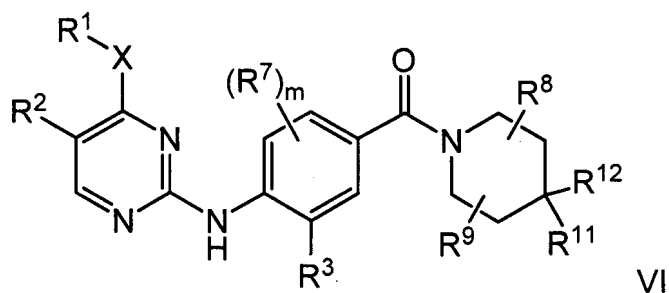
En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés pueden representarse más especialmente mediante la fórmula V:



5

en la que m , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} tienen los significados ya definidos antes.

En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés pueden representarse más especialmente mediante la fórmula VI:

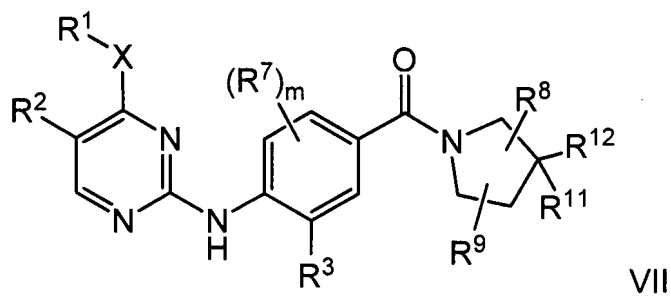


10

en la que m , X , R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} y R^{12} tienen los significados ya definidos antes.

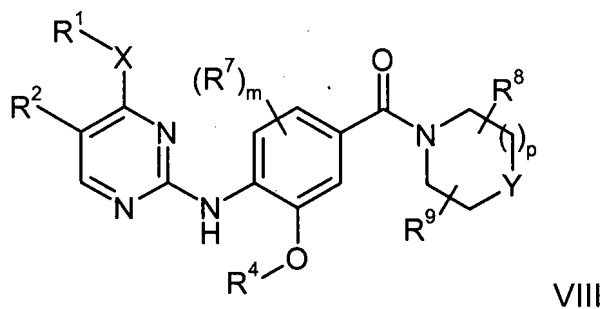
En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés pueden representarse más especialmente mediante la fórmula VII:

- 63 -



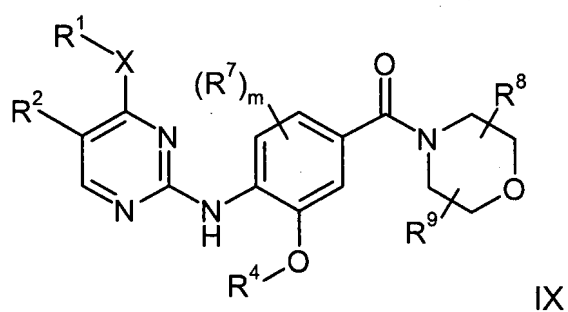
en la que m, X, R¹, R², R³, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² tienen los significados ya definidos antes.

En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés pueden representarse más especialmente mediante la fórmula VIII:



en la que m, p, X, Y, R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen los significados ya definidos antes.

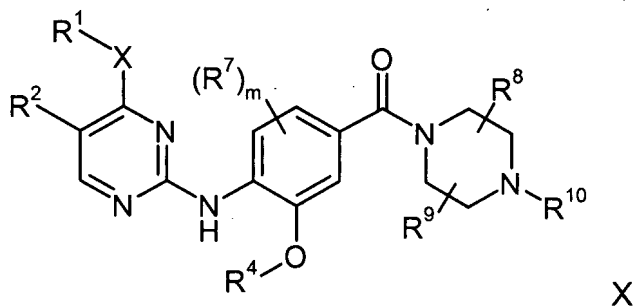
En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés pueden representarse más especialmente mediante la fórmula IX:



en la que m, X, R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen los significados ya definidos antes.

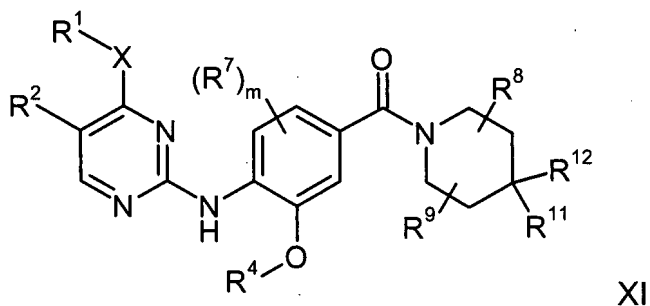
En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés pueden representarse más especialmente mediante la fórmula X:

- 64 -



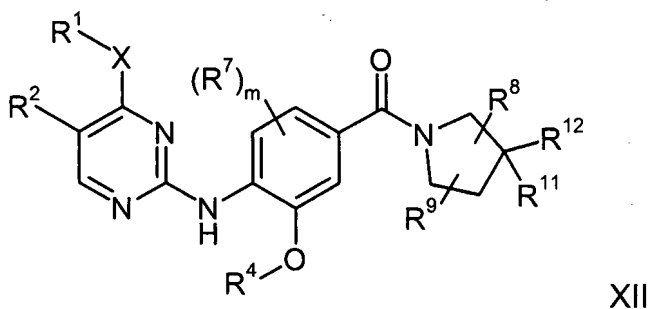
en la que m, X, R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados ya definidos antes.

En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés pueden representarse más especialmente mediante la fórmula XI:



en la que m, X, R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² tienen los significados ya definidos antes.

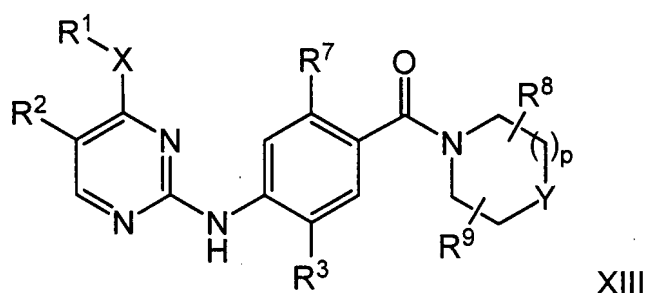
En ciertas formas de ejecución, los compuestos de interés pueden representarse más especialmente mediante la fórmula XII:



en la que m, X, R¹, R², R⁴, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² tienen los significados ya definidos antes.

En las formas de ejecución, los compuestos de interés pueden representarse más especialmente mediante la fórmula XIII:

- 65 -



en la que p, X, Y, R¹, R², R³, R⁷, R⁸ y R⁹ tienen los significados ya definidos antes.

Cuando uno cualquiera de los restos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹ y R¹² es alquilo o contiene un resto alquilo, dicho alquilo será con preferencia un alquilo inferior, es decir, alquilo C₁₋₆ y en muchas formas de ejecución puede ser alquilo C₁₋₄.

En ciertas formas de ejecución, la invención proporciona compuesto aquí descrito, elegido entre el grupo formado por:

- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-benzamida,
- 5-cloro-N-ciclopropil-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- ((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)(2-fluor-5-metoxi-4-(4-(metil-amino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanona,
- (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(2-fluor-3-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il-amino)fenil)metanona,
- (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(4-(4-(etil-amino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-3-metoxifenil)metanona,
- (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona,
- (2-etoxi-5-fluor-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
- (2-fluor-3-isopropoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,

- 66 -

- (2-fluor-3-isopropoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
(2-fluor-5-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
5 (2-fluor-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona,
(3-metoxi-4-(5-metoxi-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-fenil)(morfolino)metanona,
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-3-
10 metoxifenil)(morfolino)metanona,
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluormetoxi)fenil)(morfolino)metanona,
15 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluormetoxi)fenil)(morfolino)metanona,
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il-amino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-3-
20 isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-5-fluor-2-metoxifenil)(morfolino)metanona,
(4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluormetoxi)fenil)(morfolino)metanona,
25 (4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(3-(trifluormetil)pirrolidin-1-il)metanona,
(4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-fenil)(morfolino)metanona,

- (4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-fenil)(4-idroxiopiperidin-1-il)metanona,
- (4-(5-cloro-4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil)(morfolino)metanona,
- (4-(5-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil)(morfolino)metanona,
- 5 (4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-(pirrolidin-1-il)metanona,
- (4-(5-ciclopropil-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil)(morfolino)metanona,
- (4-{5-cloro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-3-metoksi-fenil)-morfolin-4-il-metanona,
- (4-{5-cloro-4-[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-3-metoksi-fenil)-
- 10 morfolin-4-il-metanona,
- (4-dimetilamino-piperidin-1-il)-[3-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona,
- (4-tert-butil-piperidin-1-il)-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-metanona,
- 15 (5-cloro-2-metoksi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona,
- (5-cloro-2-metoksi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona,
- (5-cloro-4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-
- 20 metoxifenil)(morfolino)metanona,
- (5-fluor-2-metoksi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
- [2-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 25 [2-cloro-5-metoksi-4-(4-metoksi-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [2-cloro-5-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- [2-fluor-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [2-fluor-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 5 [2-fluor-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- [3-(2-fluor-etoxi)-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-bromo-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-
- 10 metanona,
- [3-bromo-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-cloro-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-cloro-4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 15 [3-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-ciclobutoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-ciclobutilmetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 20 [3-ciclopropil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-ciclopropilmetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-etoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-
- 25 metanona,
- [3-isopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- [3-metoxi-4-(4-metoxi-5-prop-1-inil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metoxi-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 5 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-prop-1-inil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(8-oxa-3-aza-
- 10 biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,
- 15 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-il-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-
- 20 metanona,
- [4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 25 [4-(5-bromo-4-etoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-isopropoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-cloro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 5 [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclobutoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-etoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 10 [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((R)-2,2-di-deutero-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-2,2-di-deutero-3-
- 15 metil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
- 20 [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 25 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,

- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-(3-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona,
- 5 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-(4-metoksi-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-((R)-3-hidroxi-
- 10 pirrolidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-cloro-2-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 15 [4-(5-cloro-4-ciclobutilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-ciclohexilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-ciclopentilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-
- 20 metanona,
- [4-(5-cloro-4-etoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 25 [4-(5-cloro-4-isobutilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-isopropoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- [4-(5-cloro-4-isopropilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 5 [4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 10 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclobutoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopentil-oxi-fenil]-(2-oxa-6-aza-
- 15 espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopentil-oxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 20 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluor-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluor-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-
- 25 piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-etoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-hidroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- 73 -

- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 5 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- 10 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-metanona,
- 15 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-idroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,
- 20 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperidin-1-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
- 25 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,

- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-fluor-piperidin-1-il)-metanona,
- 5 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluormetil-
- 10 piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 15 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-
- 20 metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 25 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-morfolin-4-il)-metanona,

- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2,2-dietil-morfolin-4-il)-metanona,
- 5 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-idroksimetil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-isobutil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-idroksimetil-
- 10 morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
- 15 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-oxa-8-aza-
- 20 biciclo[3.2.1]okt-8-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona,
- 25 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]okt-3-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,

- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidin-1-il)-metanona,
- 5 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-dimetilamino-
- 10 piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
- 15 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-trifluor-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-propoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-propilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 20 [4-(5-ciclobutil-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-ciclobutil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 25 [4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-fluor-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- [4-(5-fluor-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-(4-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-yodo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-yodo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-
- 5 metanona,
- [4-[5-cloro-4-(2-metoksi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-(2,2,2-trifluor-etoksi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-cloro-2-etoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 10 [5-cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
- [5-cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
- [5-cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-
- 15 4-il-metanona,
- [5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 20 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-2-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoksi-fenil]-(4,4-difluor-
- 25 piperidin-1-il)-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoksi-fenil]-piperazin-1-il-metanona,

- 78 -

- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona,
[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(3-idroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
5 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,
[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,
[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(2-idroxi-metil-
10 morfolin-4-il)-metanona,
[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-[1,4]oxazepan-4-il-metanona,
[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
15 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(3-idroxi-azetidin-1-il)-metanona,
[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-((3R,5S)-dimetil-piperazin-1-il)-metanona,
[5-etoxi-2-fluor-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-
20 il-metanona,
[5-etoxi-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
25 {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-fluor-5-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,

- 79 -

- {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-isopropoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 5 {4-[5-cloro-4-(1-metil-ciclobutilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2,2-difluor-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-
- 10 metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-ciclopropil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 15 {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-3-ciclo-butoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-ciclobutoxi-fenil}-morfolin-
- 20 4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 25 {4-[5-cloro-4-(ciclobutilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(ciclopentilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,

- 80 -

- {4-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 5 {4-[5-cloro-4-(tetrahidro-piran-3-ilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 1-(4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil)piperidina-4-
- 10 carbonitrilo,
- 1-[2-fluor-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
- 1-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
- 15 1-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
- 1-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
- 1-[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-
- 20 pirrolidina-3-carbonitrilo,
- 1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
- 1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
- 25 1-{2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidin-5-il}-etanona,
- 1-{4-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperazin-1-il}-etanona,

- 2-(2-metoxi-4-(2,2,6,6-tetrafluormorfolina-4-carbonil)fenil-amino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo,
- 5 2-(4-((3S,4S)-3,4-difluorpirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-(4-(4,4-difluorpiperidina-1-carbonil)-2-metoxifenilamino)-4-(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[2,5-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1-morfolin-10 4-il-etanona,
- 2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[2-metoxi-4-(piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 15 2-[2-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
- 2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluor-2-metoxi-fenilamino]-4-20 metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluor-2-metoxi-fenilamino]-4-etilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[4-((R)-3-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 25 2-[4-((S)-3-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[4-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,

- 82 -

- 2-[4-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 5 2-[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
2-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
- 2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
- 10 2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
- 2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
- 15 2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[5-fluor-2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-
- 20 2-ilamino)-benzamida,
- 2-fluor-5-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 2-fluor-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoxi-N-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)benzamida,
- 25 3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-N-oxetan-3-il-benzamida,
- 3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,

- 3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 5 4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida,
- 4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-
- 10 benzamida,
- 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetil-benzamida,
- 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetraidro-piran-3-il)-benzamida,
- 15 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida,
- 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-oxetan-3-il-benzamida,
- 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida,
- 20 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 25 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2,2-difluor-etil)-3-metoxi-benzamida,

- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N,N-dietil-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-metil-3-metoxi-
- 5 benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-N-metil-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-N-iso-propil-3-metoxi-benzamida,
- 10 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-N-metil-benzamida,
- 4-etilamino-2-[5-fluor-2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 15 4-metoxi-2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,
- 5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-N-oxetan-3-il-benzamida,
- 20 5-cloro-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-metilbenzamida,
- 25 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,

- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-metil-benzamida,
5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-oxetan-3-il-
benzamida,
5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(1-metil-piperidin-
5 4-il)-benzamida,
5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-
metil-benzamida,
5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(1-metil-ciclobutil)-
benzamida,
10 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-
metoxi-benzamida,
5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-
metoxi-benzamida,
5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-N-
15 metil-benzamida,
5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxi-propil)-2-metoxi-
benzamida,
5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-2-metoxi-
benzamida,
20 5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-
ilamino)-benzamida,
5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-
ilamino)-benzamida,
5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluormetil-
25 pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-
pirimidin-2-ilamino)-benzamida,

- 86 -

- 5-cloro-N-ciclopropil-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
- azetidin-1-il-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-metanona,
- N-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 5 N-(3-aminopropil)-4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il-amino)-3-metoxibenzamida,
- N-(3-amino-propil)-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzamida,
- 10 N-(3-amino-propil)-5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
- N-(4,4-difluor-ciclohexil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- N,N-dietil-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 15 N-etil-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- N-etil-3-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- N-etil-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
- 20 N-tert-butil-4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida y N-tert-butil-5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En ciertas formas de ejecución, la invención proporciona un compuesto aquí descrito, elegido entre el grupo formado por:

[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- 87 -

- (5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona,
 (5-fluor-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
- 5 [2-fluor-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [3-isopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 10 [4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 15 [5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 [5-etoxi-2-fluor-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
 2-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-
- 20 carbonitrilo y
 N-tert-butil-4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas formas de ejecución, la invención proporciona una composición que contiene:

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

En ciertas formas de ejecución, la invención proporciona un compuesto aquí descrito para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

En ciertas formas de ejecución, la invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer, la discinesia inducida por L-dopa, el cáncer o un trastorno proliferativo, por ejemplo el cáncer de riñón, de mama, de próstata, de sangre, de papilas renales o de pulmón, la leucemia mielógena aguda y el mieloma múltiple o enfermedades inflamatorias, por ejemplo la lepra, la enfermedad de Crohn, la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto aquí descrito.

10 En ciertas formas de ejecución, la invención se refiere al uso de un compuesto aquí descrito para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer, la discinesia inducida por L-dopa, el cáncer o un trastorno proliferativo, por ejemplo
15 el cáncer de riñón, de mama, de próstata, de sangre, de papilas renales o de pulmón, la leucemia mielógena aguda o el mieloma múltiple o enfermedades inflamatorias, por ejemplo la lepra, la enfermedad de Crohn, la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

En ciertas formas de ejecución, la invención proporciona un compuesto
20 aquí descrito para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer, la discinesia inducida por L-dopa, el cáncer o un trastorno proliferativo, por ejemplo el cáncer de riñón, de mama, de próstata, de sangre, de papilas renales o de pul-
25 món, la leucemia mielógena aguda o el mieloma múltiple o enfermedades inflamatorias, por ejemplo la lepra, la enfermedad de Crohn, la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

En ciertas formas de ejecución, la invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer o la discinesia inducida por L-dopa, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad
5 eficaz de un compuesto aquí descrito.

En ciertas formas de ejecución, la invención se refiere al uso de un compuesto aquí descrito para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer o la
10 discinesia inducida por L-dopa.

En ciertas formas de ejecución, la invención proporciona un compuesto aquí descrito para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la demencia de cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer o la
15 discinesia inducida por L-dopa.

En ciertas formas de ejecución, la invención proporciona un método para tratar la enfermedad de Parkinson, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto aquí descrito.

En ciertas formas de ejecución, la invención se refiere al uso de un compuesto aquí descrito para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson.
20

En ciertas formas de ejecución, la invención proporciona un compuesto aquí descrito para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson.

25 La invención proporciona además un método para tratar una enfermedad o estado patológico mediado por o asociado de alguna manera con el receptor de la LRRK2, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

- 90 -

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

La enfermedad puede ser un trastorno del SNC, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer y la discinesia inducida por L-dopa.

La enfermedad puede ser un cáncer o un trastorno proliferativo, por ejemplo un cáncer de riñón, de mama, de próstata, de sangre, de papilas renales o de pulmón, la leucemia mielógena aguda o el mieloma múltiple.

La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria, por ejemplo la lepra, la enfermedad de Crohn, la esclerosis lateral amiotrófica, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante.

La invención proporciona además un método para intensificar la memoria cognitiva, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Los compuestos representativos de los métodos de la invención se presentan en los ejemplos de la parte experimental siguiente.

Síntesis

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

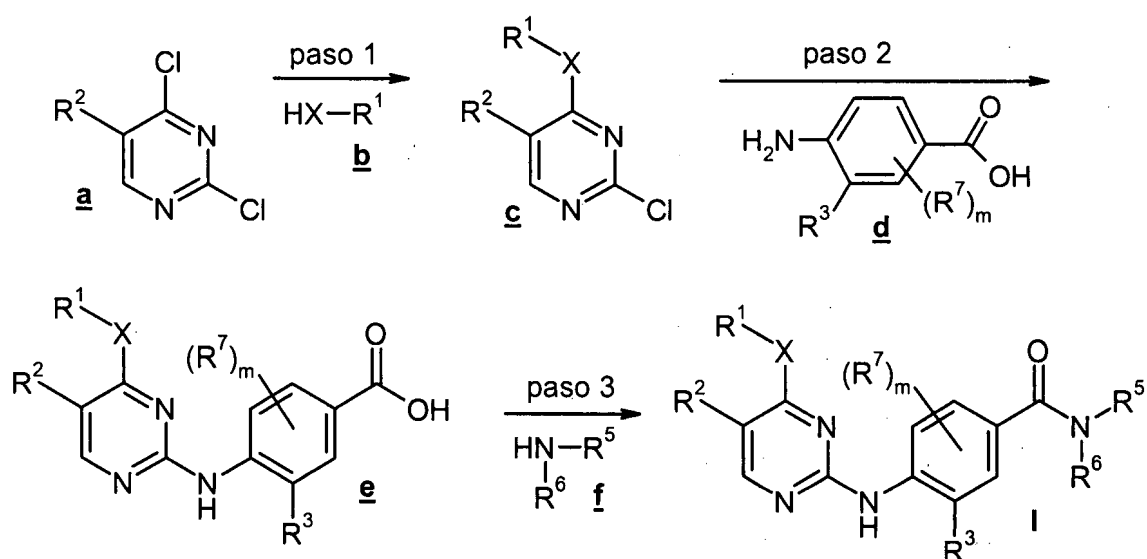
Los materiales de partida y los reactivos empleados en la síntesis de estos compuestos son por lo general productos comerciales, suministrados por ejemplo por Aldrich Chemical Co. o son compuestos que los expertos pueden obtener por método ya conocidos con arreglo a procedimientos ya descritos en las referencias, por ejemplo en Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los si-

güientes esquemas de reacción de síntesis son meramente ilustrativos de algunos método que permiten sintetizar los compuestos de la presente invención; pueden introducirse diversas modificaciones a estos esquemas de reacciones de síntesis que los expertos comprenderán fácilmente en base a la descripción contenida en esta solicitud.

Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los pasos de reacción de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, aplicando técnicas convenciones, incluidas, pero sin limitarse a ellas: la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Estos materiales pueden caracterizarse por medios convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales.

A menos que se indique lo contrario, las reacciones aquí descritas pueden efectuarse en atmósfera de gas inerte, a presión atmosférica, a una temperatura de reacción comprendida dentro de un intervalo de -78°C a 150°C, por ejemplo entre 0°C y 125°C o de modo conveniente a temperatura ambiente, p.ej. en torno a 20°C.

En el siguiente esquema A se ilustra un procedimiento de síntesis que puede utilizarse para obtener compuestos específicos de la fórmula I o de la fórmula II, en las que X, m, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados ya definidos antes.



Esquema 1

En el paso 1 del esquema A, se hace reaccionar el compuesto dicloropirimidina "a" con el reactivo "b", formándose el compuesto pirimidina "c". La reacción del paso 1 puede llevarse a cabo en un disolvente polar. En las formas de ejecución de la invención, en las que X es -O- (el reactivo b es un alcohol), la reacción del paso 1 puede realizarse en presencia de una base.

En el paso 2, se somete al compuesto pirimidina c a una reacción con el compuesto ácido aminobenzoico d para formar el compuesto aminopiridina e. La reacción del paso 2 puede llevarse a cabo en un disolvente prótico polar y en presencia de un ácido, por ejemplo el HCl.

La reacción de condensación para formar la amida tiene lugar en el paso 3, en el que se hace reaccionar el compuesto e con la amina f para formar un compuesto de la fórmula I o de la fórmula II según la invención. La reacción de condensación para formar la amida en el paso 3 puede recurrir a varios reactivos ya conocidos de condensación amídica, como son las carbodiimidas (por ejemplo la DCC, DIC, EDC y similares), las sales de aminio (por ejemplo el HATU, HBTU, TBTU y similares) o las sales de fosfonio (por ejemplo el BOP, PyBOP y similares), con o sin presencia de derivados benzotriazol, por ejemplo el HOBt, HOAt, DhbtOH y similares. En otras formas de ejecución, la formación de la amida puede lograrse empleando un compuesto intermedio cloruro o anhídrido de ácido (no representado).

Son posibles muchas variantes del procedimiento del esquema A, que los expertos podrán ver fácilmente. Los detalles específicos de la obtención de los compuestos de la invención se describen en los ejemplos que siguen.

Administración y composición farmacéutica

La invención incluye composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o un solvato farmacéuticamen-

te aceptable del mismo, junto por lo menos con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por uno cualquiera de los modos de administración
5 aceptados para los agentes que se destinan a finalidades similares. Los intervalos apropiados de dosificación se sitúan normalmente entre 1 y 500 mg al día, por ejemplo entre 1 y 100 mg al día y con preferencia especial entre 1 y 30 mg al día, en función de numerosos factores, por ejemplo la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del sujeto, la potencia del compuesto
10 aplicado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y experiencia del facultativo que atiende al enfermo. Los expertos en el tratamiento de estas enfermedades serán capaces, sin perder el tiempo en experimentos innecesarios y en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta aplicación, de determinar la cantidad tera-
15 péuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada.

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

Cuando una estructura química contiene un átomo de carbono quiral, se da por supuesto que todos los estereoisómeros asociados a tal carbono quiral están incluidos dentro de dicha estructura.

25 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos de obtención de los compuestos antes mencionados.

Todas las formas de ejecución individuales pueden combinarse entre sí.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluida la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo deseado de dosis diarias que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma sólida, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables

del mismo en calidad de principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen

5 además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capaci-

10 dad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por cien de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, car-

15 boximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos y las

20 pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que es-

25 tán destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, p.ej. en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, p.ej. lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepa-

rarse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

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

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cre-

mas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, p.ej. con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso

puede realizarse p.ej. mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, p.ej. del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluor-
etano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una
mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, p.ej. en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a
partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

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

- 99 -

interés puede combinarse además con un intensificador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una
5 membrana lípida soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

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

15 Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, coordinado por Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania, 1995. En los ejemplos siguientes se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

20 Utilidad

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o estados patológicos mediados por la LRRK2, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, la demencia de cuerpos de Lewy y la enfermedad de Huntington, y para intensificar la memoria cognitiva por lo general en sujetos que lo nece-
25 siten.

Ejemplos

Las siguientes obtenciones y ejemplos se facilitan para permitir que los expertos en la materia comprendan con claridad y pongan en práctica la presente

- 100 -

invención. No deben tomarse como limitadores del alcance de la invención, sino como ejemplos meramente ilustrativos y representativos de la misma.

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

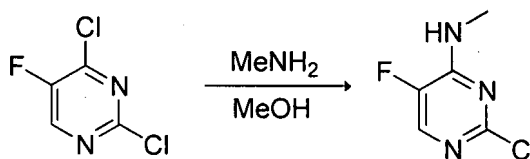
Lista de abreviaturas

	AcOH	ácido acético
	AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
	Atm.	atmósferas
15	(BOC) ₂ O	dicarbonato de di-tert-butilo
	DCM	diclorometano/cloruro de metileno
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
20	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	Et ₂ O	éter de dietilo
25	EtOH	etanol/alcohol etílico
	EtOAc	acetato de etilo
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio / metanaminio

- 101 -

	HBTU	hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia
	RP HPLC	cromatografía de líquidos de alta eficacia en fase inversa
5	i-PrOH	isopropanol/alcohol isopropílico
	CL-EM	cromatografía de líquidos + espectrometría de masas
	MeOH	metanol/alcohol metílico
	MW	microondas
	NBS	N-bromosuccinimida
10	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	PSI	libras por pulgada cuadrada
	RT	t.amb.
	TBDMS	tert-butildimetilsililo
	TFA	ácido trifluoracético
15	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía de capa fina

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

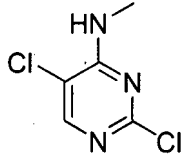
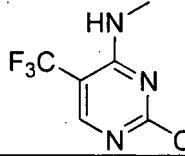
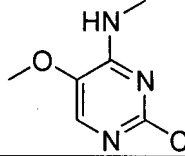
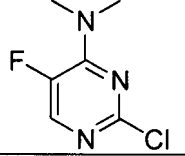
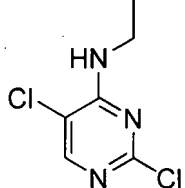
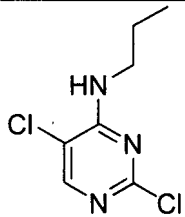
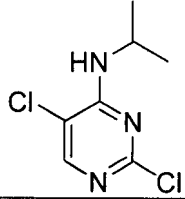


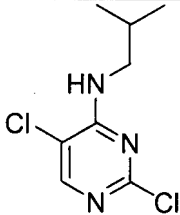
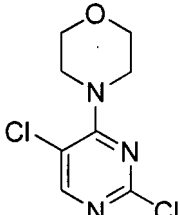
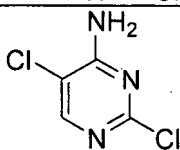
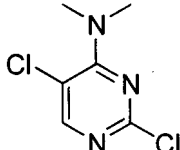
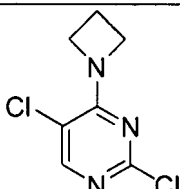
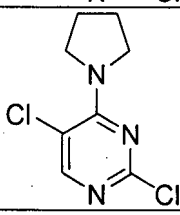
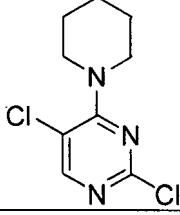
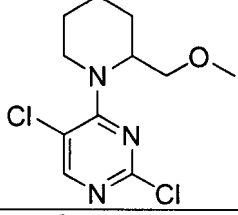
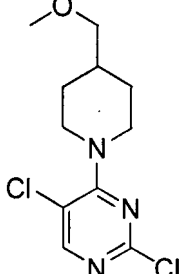
En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad, equipado con una
 20 varilla agitadora, se introducen 9,0 g de la 5-fluor-2,4-dicloro-pirimidina, 40 ml de
 metanol y 15 ml de metilamina 8M en etanol. Se calienta la mezcla reaccionante
 (reacción ligeramente exotérmica) y se mantiene en agitación a temperatura am-
 biente durante ~30 minutos. El análisis por CCF (mezcla 1:1 de EtOAc:heptano) y
 CL-EM indica que la reacción ha finalizado. Se concentra la mezcla reaccionante,
 25 obteniéndose 9,77 g de material en bruto, que se purifica en una columna de gel
 de sílice empleando como eluyente un gradiente del 1% al 10% de MeOH en

DCM durante 35 minutos, obteniéndose 6,77 g de la 2-cloro-5-fluor-N-metilpirimidina-4-amina pura.

Se aplica el mismo método para obtener los compuestos que se recogen en la siguiente tabla 1, empleando 2,4-dicloro-pirimidinas sustituidas y aminas

5 apropiadas, que son productos comerciales.

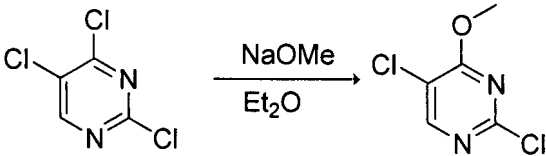
1	2-cloro-5-cloro-N-metil-pirimidina-4-amina	
2	2-cloro-5-bromo-N-metil-pirimidina-4-amina	
3	2-cloro-5-trifluormetil-N-metilpirimidina-4-amina	
6	2-cloro-5-metoxi-N-metilpirimidina-4-amina	
8	2-cloro-5-fluor-N,N-dimetil-pirimidina-4-amina	
9	2-cloro-5-cloro-N-etilpirimidina-4-amina	
10	2-cloro-5-cloro-N-propil-pirimidina-4-amina	
11	2-cloro-5-cloro-N-isopropilpirimidina-4-amina	

12	2-cloro-5-cloro-N-isobutil-pirimidina-4-amina	
13	4-(2,5-dicloropirimidin-4-il)morfolina	
14	2,5-dicloropirimidina-4-amina	
15	2,5-dicloro-N,N-dimetil-pirimidina-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-(metoxi-metil)piperidin-1-il)-pirimidina	
20	2,5-dicloro-4-(4-(metoxi-metil)piperidin-1-il)-pirimidina	

21	2,5-dicloro-N-(ciclopropilmetil)pirimidina-4-amina	
22	2,5-dicloro-N-(ciclobutil-metil)pirimidina-4-amina	
23	2,5-dicloro-N-(ciclopentil-metil)pirimidina-4-amina	
24	2-cloro-N-metilpirimidina-4-amina	
25	2,5-dicloro-N-(2-metoxietil)-pirimidina-4-amina	

Tabla 1

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



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad, equipado con una
5 varilla agitadora, se introducen 1 g de la 5-cloro-2,4-dicloro-pirimidina y 15 ml de
éter de dietilo. Se enfría la mezcla a 0°C en un baño de hielo y después se le
añade lentamente 1 equivalente de metóxido sódico en metanol (obtenido por
reacción de 120 mg de sodio con 4 ml de metanol a temperatura ambiente). Se
agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se
10 controla el progreso de la reacción por CL-EM. Se filtra el precipitado blanco y se
lava el sólido con metanol frío. Después del secado se obtienen 0,98 g de la 2,5-
dicloro-4-metoxipirimidina pura y este material se emplea sin más purificación.

Se aplica el mismo método para obtener los compuestos que se recogen en la siguiente tabla 2, empleando alcoholes apropiados que son productos comerciales y las 2,4-dicloro-pirimidinas sustituidas adecuadas.

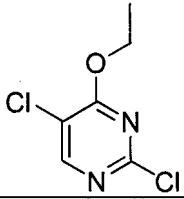
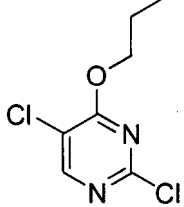
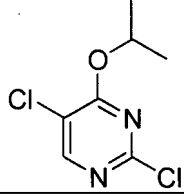
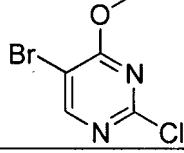
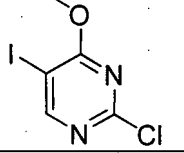
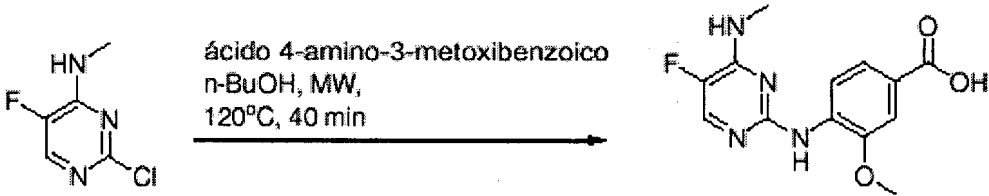
1	2,5-dicloro-4-etoxi-pirimidina	
2	2,5-dicloro-4-propoxi-pirimidina	
3	2,5-dicloro-4-iso-propoxipirimidina	
6	5-bromo-2-cloro-4-metoxipirimidina	
7	2-cloro-5-yodo-4-metoxipirimidina	

Tabla 2

5 Obtención 3: ácido 4-(5-fluor-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxibenzoico



En un vial de microondas de tapón de resorte y 10 ml de capacidad (CEM Corp.) se introduce una mezcla de 50 mg de la 2-cloro-5-fluor-N-metilpirimidina-4-
10 amina, 57 mg del ácido 4-amino-3-metoxibenzoico, 0,1 ml de HCl 4N en 1,4-

dioxano y 1 ml de n-butanol y se calienta en el microondas a 120°C durante 40 min. Se hace el seguimiento de la reacción por CL/EM. Se filtra el sólido precipitado, obteniéndose 80 mg del ácido 4-(5-fluor-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico.

- 5 Se aplica el mismo método para obtener los compuestos representados en la siguiente tabla 3, empleando las aminas apropiadas y las 2-cloropirimidinas sustituidas apropiadas.

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

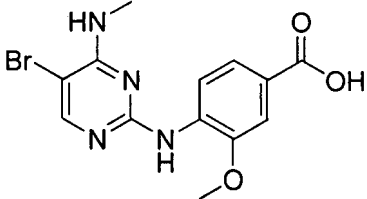
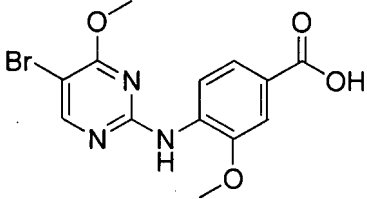
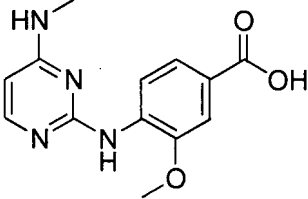
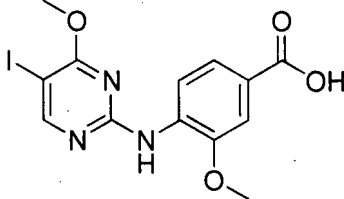
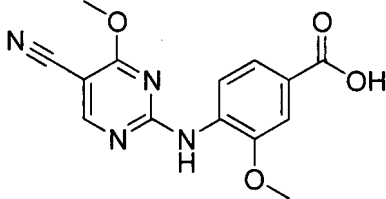
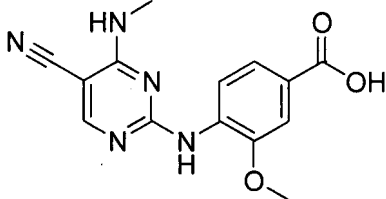
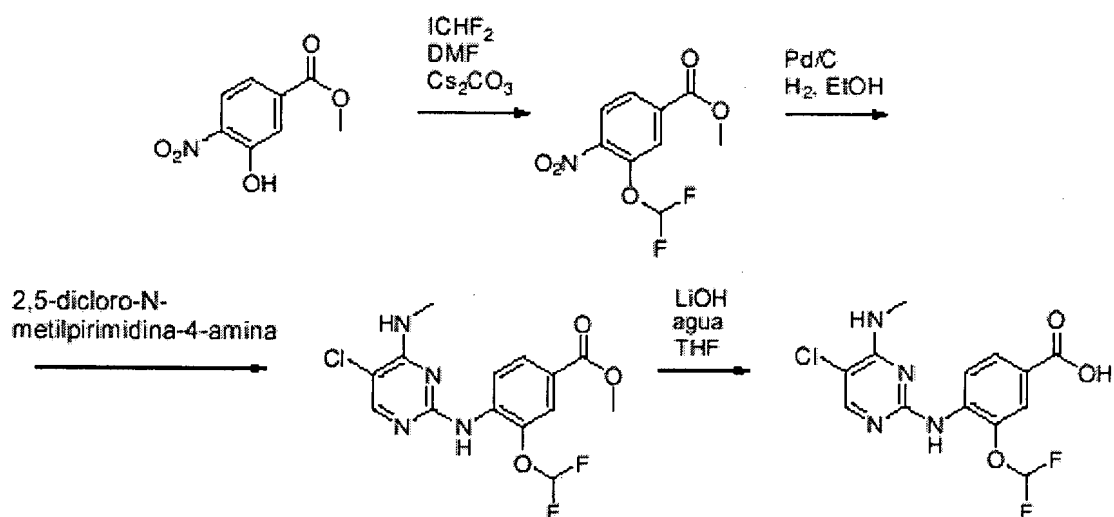
10	ácido 4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	
11	ácido 4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	
12	ácido 3-metoxi-4-(4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)benzoico	
13	ácido 4-(5-yodo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico	
14	ácido 4-(5-ciano-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoico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

Tabla 3

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

- 108 -



A una solución enfriada de 1 g de 3-hidroxi-4-nitrobenzoato de metilo, 3,31 g de carbonato de cesio en 20 ml de DMF se le añaden cuidadosamente 1,5 equivalentes de difluoryodometano. Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF. Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose 1,2 g del 3-(difluormetoxi)-4-nitrobenzoato de metilo.

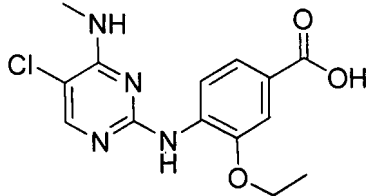
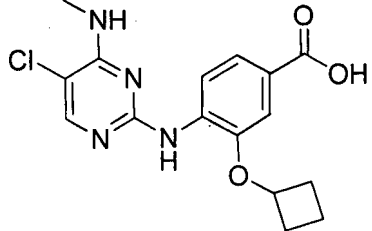
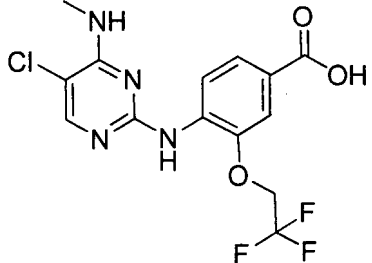
En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introduce el 3-(difluormetoxi)-4-nitrobenzoato de metilo (0,9 g) que se disuelven en 30 ml de etanol. Se añade cuidadosamente el Pd/C (0,15 g, 10% de Pd) y se conecta un balón de hidrógeno al matraz. Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante durante una noche. Se controla por CCF, se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra, obteniéndose 0,6 g del 4-amino-3-(difluormetoxi)-benzoato de metilo, que se emplea sin más purificación.

En un vial de microondas se introducen el 4-amino-3-(difluormetoxi)benzoato de metilo (70 mg), la 2,5-dicloro-N-metilpirimidina-4-amina, 0,1 ml de HCl 4N en dioxano y 1 ml de n-butanol. Se calienta la mezcla reaccionante a 150°C durante 30 minutos y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM. Se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía

a través de gel de sílice, obteniéndose 100 mg del 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(difluor-metoxi)benzoato de metilo puro.

Se disuelve el 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(difluormetoxi)benzoato de metilo (500 mg) en 5 ml de THF y 5 ml de agua. Una vez disuelto se le añaden 234 mg de hidróxido de litio y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se comprueba el progreso de la reacción por CL-EM, después se acidifica la mezcla reaccionante con HCl 1N y se reparte con acetato de etilo. Se concentra la fase orgánica y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose 250 mg del ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(di-fluormetoxi)benzoico.

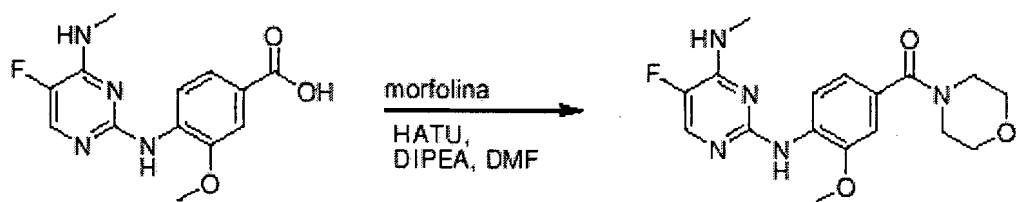
De modo similar se obtienen:

1	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-etoxi-benzoico	
2	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-ciclo-butoxibenzoico	
3	ácido 4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-(2,2,2-trifluoretoxi)benzoico	

Ejemplo 1

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

- 110 -



Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 100 mg del ácido 4-(5-fluor-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 hace el seguimiento del progreso de la reacción por CL-EM y se observa que ha finalizado. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se concentra la fase orgánica y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa, obteniéndose 12 mg de la (4-(5-fluor-4-(metilamino)-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona.

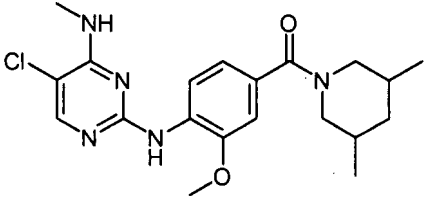
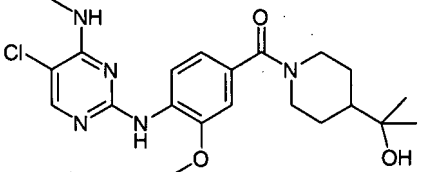
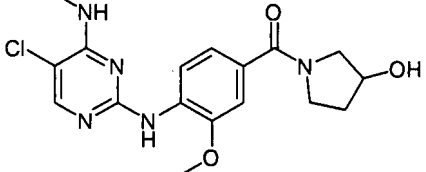
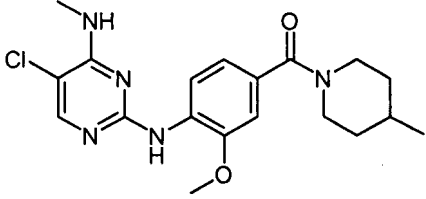
Los compuestos obtenidos con arreglo al procedimiento anterior se recogen en la siguiente tabla 4, junto con los datos de la RMN protónica y los valores K_i (micromoles) de los compuestos seleccionados para la LRRK2, determinados en el ensayo que se describe a continuación.

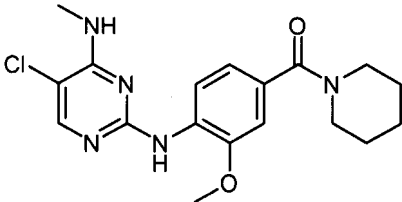
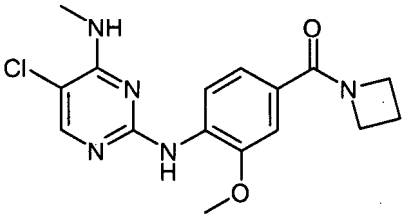
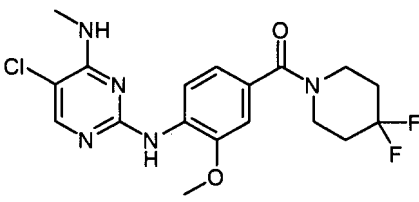
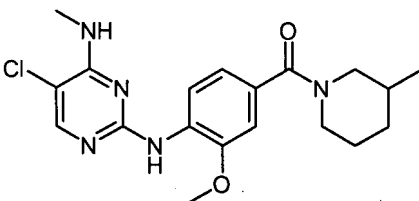
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
1	[4-(5-fluor-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (d, 4H), 3,52 (s, 3H), 2,90 (t, 3H)	0,070 8

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
2	[4-(5-fluor-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (dd, 2H), 3,23 – 3,12 (m, 2H), 2,89 (d, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,36 (d, 2H).	0,044 6
3	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, 8H), 2,90 (t, 3H).	0,004 1
4	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,87 (d, 3H), 2,97 (s, 6H), 2,91 (d, 3H).	0,006 1
5	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,82 (d, 1H), 0,75 – 0,62 (m, 2H), 0,56 (d, 2H).	0,002 4
6	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,77 (d, 1H), 3,88 (d, 3H), 3,73 (d, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,36 (d, 2H).	0,017 3

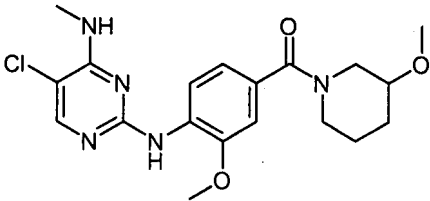
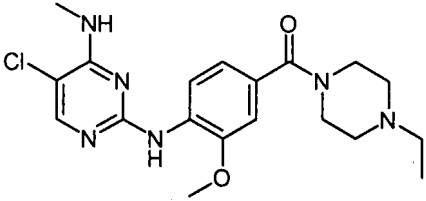
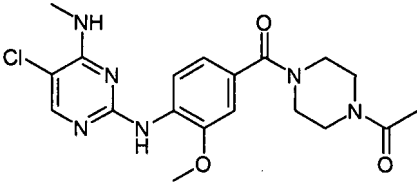
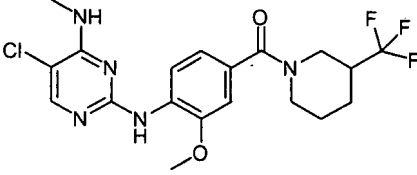
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
7	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluor-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,29 (ddd, 3H), 3,56 (d, 8H), 2,98 – 2,83 (m, 3H).	00049
8	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(octahidropirido[1,2-a]pirazin-2-il)-met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

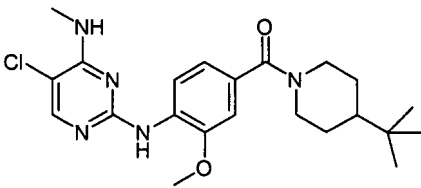
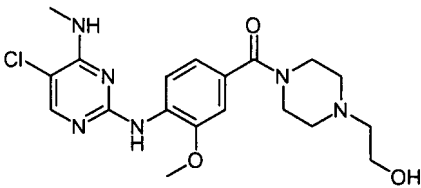
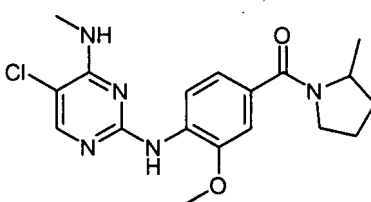
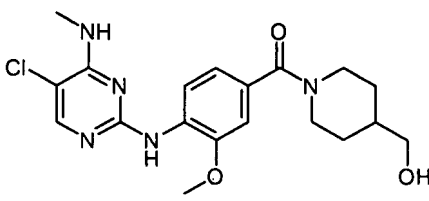
- 113 -

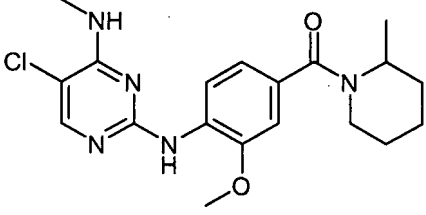
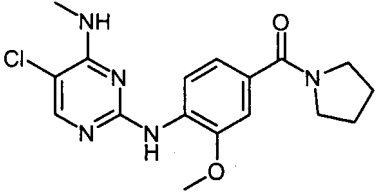
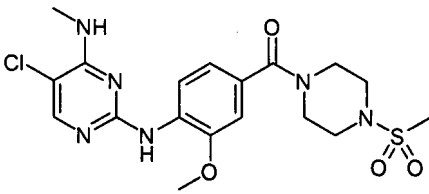
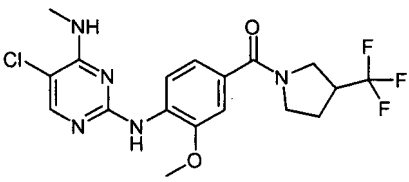
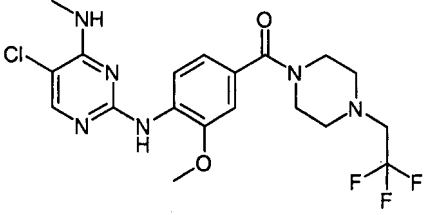
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
11	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 1H), 3,91 (d, 3H), 2,90 (d, 3H), 1,95 – 1,71 (m, 2H), 1,67 – 1,49 (m, 2H), 1,43 (t, 1H), 1,00 – 0,68 (m, 7H).	0,006 2
12	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (d, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,44 (t, 1H), 1,24 – 1,08 (m, 2H), 1,04 (s, 6H).	0,001 7
13	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,92 (d, 3H), 3,72 – 3,39 (m, 3H), 2,90 (t, 3H), 1,89 (dd, 2H).	0,004 1
14	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 3,91 (d, 3H), 2,91 (d, 4H), 1,62 (d, 3H), 1,08 (q, 2H), 0,94 (t, 3H).	0,002 8

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
15	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperidin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,41 (d, 4H), 2,91 (d, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,51 (s, 4H).	0,0025
16	azetidin-1-il-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 2H).	0,0052
17	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,11 – 1,97 (m, 4H).	0,0030
18	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,90 (d, 3H), 1,78 (d, 1H), 1,70 – 1,50 (m, 2H), 1,42 (d, 1H), 1,22 – 1,08 (m, 1H), 0,84 (s, 3H).	0,0045

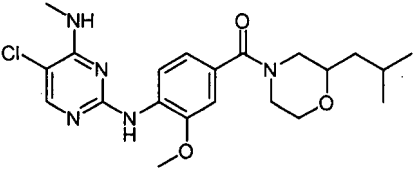
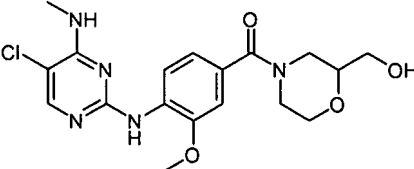
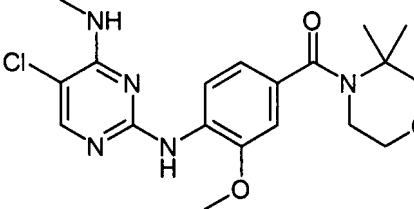
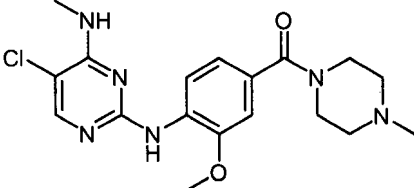
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
19	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,49 – 3,39 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (d, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,44 (d, 2H).	0,002 9
20	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,91 (d, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,70 (s, 2H).	0,002 6
21	1-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 3,89 (d, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,20 – 3,09 (m, 1H), 2,91 (d, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,81 – 1,67 (m, 2H).	0,002 7
22	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-fluor-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,02 – 4,81 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68 – 3,37 (m, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,00 – 1,80 (m, 2H), 1,73 (s, 2H).	0,002 1

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
23	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,41 (d, 2H), 2,90 (d, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,42 (s, 1H).	0,0056
24	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (s, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,35 (dd, 6H), 1,00 (t, 3H).	0,0020
25	1-{4-[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzoil]-piperazin-1-il}-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,42 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (d, 8H), 2,91 (d, 3H), 2,02 (s, 3H).	0,0034
26	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluor-metil-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,97 (d, 2H), 2,89 (t, 3H), 2,67 (s, 1H), 1,99 (d, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,65 – 1,44 (m, 2H).	0,0028

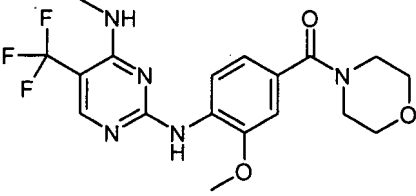
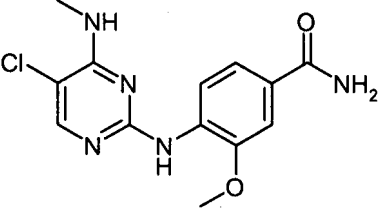
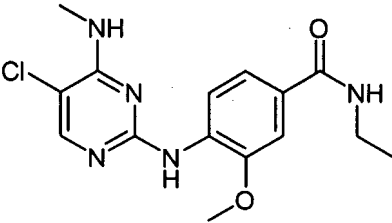
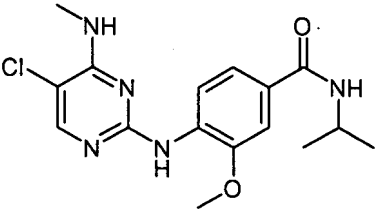
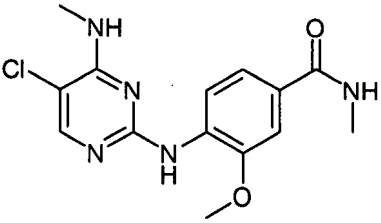
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
27	(4-tert-butil-piperidin-1-il)-[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (t, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,33 – 1,03 (m, 3H), 0,85 (s, 9H).	0,007 3
28	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (dd, 6H), 2,91 (d, 3H), 2,41 (t, 6H).	-
29	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 1H), 2,90 (t, 3H), 2,07 (td, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,59 – 1,46 (m, 1H), 1,24 (s, 2H).	0,003 8
30	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,49 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,91 (d, 4H), 1,66 (s, 3H), 1,09 (q, 2H).	0,002 7

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
31	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,89 (s, 4H), 2,97 (t, 1H), 2,90 (d, 3H), 1,73 – 1,28 (m, 6H), 1,20 (d, 3H).	0,002 2
32	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47 (d, 4H), 2,91 (d, 3H), 1,83 (s, 4H).	0,004 7
33	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metano-sulfonil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,62 (s, 4H), 3,17 (s, 4H), 2,91 (d, 6H).	0,003 6
34	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluor-metil-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46–8,39 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (dd, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (dt, 1H), 3,60 (dd, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,17 (s, 1H), 2,05–1,95 (m, 1H).	0,005 1
35	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2,2,2-tri-fluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 3,89 (d, 3H), 3,52 (s, 4H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 2,90 (t, 3H), 2,64 (s, 4H).	0,002 3

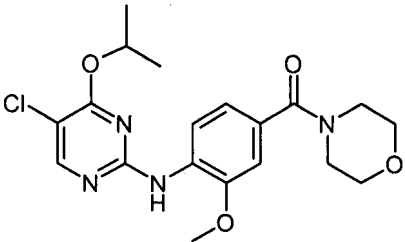
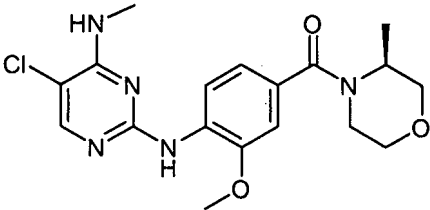
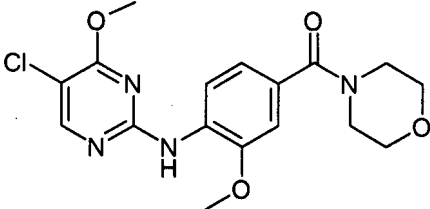
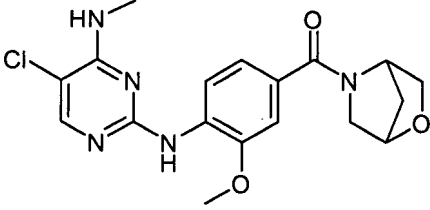
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
36	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, 8H), 2,90 (d, 3H).	0,001 3
37	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,48 (ddd, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,08 (s, 3H).	0,005 3
38	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54 (ddd, 2H), 2,89 (t, 3H), 1,07 (s, 6H).	0,007 0
39	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2,2-dietil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,69 – 3,36 (m, 6H), 2,91 (d, 3H), 1,47 (d, 4H), 0,75 (s, 6H).	0,005 5
40	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 – 3,44 (m, 6H), 2,91 (d, 3H).	0,004 4

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
41	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-isobutil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (d, 1H), 3,44 (dd, 3H), 2,91 (d, 3H), 1,69 (s, 1H), 1,36 (s, 1H), 1,18 (s, 1H), 0,86 (s, 6H).	0,004 2
42	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (d, 1H), 3,42 (ddd, 4H), 2,91 (d, 3H).	0,004 8
43	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 – 8,37 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,04 (dd, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,73 – 3,63 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,41 (d, 6H).	0,008 2
44	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,50 (s, 4H), 2,89 (t, 3H), 2,31 (s, 4H), 2,21 (d, 3H).	0,002 3

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
45	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,44 (d, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,44 (s, 4H), 0,97 (d, 6H).	0,001 1
46	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,56 (d, 8H).	0,003 7
47	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperazin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,42 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (s, 4H), 2,97 (s, 4H), 2,90 (t, 3H).	0,002 8
48	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluor-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,30 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,37 – 7,14 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,88 (dd, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,37 (s, 2H).	0,003 7
49	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-etoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 35,7 Hz, 8H), 2,92 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,45 – 1,33 (m, 3H).	0,004 3

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
50	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, 9H), 2,92 (d, 3H).	0,0027
51	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,47 – 8,39 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,92 (d, 3H).	0,0051
52	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46 – 8,41 (m, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 3,91 (d, 3H), 2,92 (d, 3H), 1,12 (t, 3H).	0,0031
53	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-iso-propil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 4,10 (dq, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 1,17 (d, 6H).	0,0020
54	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,78 (d, J = 4,4 Hz, 3H).	0,0104

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
55	[4-(5-cloro-4-propoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (d, 8H), 1,76 (d, 2H), 0,97 (t, 3H).	0,0060
56	[4-(5-cloro-4-etil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,02 – 6,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,64–3,48 (m, 7H), 3,48–3,40 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).	0,0025
57	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,87 (s, 4H).	0,0025
58	[4-(5-cloro-4-etoxi-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,45 (q, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,56 (d, 8H), 1,36 (t, 3H).	0,0077

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
59	[4-(5-cloro-4-isopropoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,30 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,34 (dt, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (d, J = 38,0 Hz, 8H), 1,35 (d, J = 6,2 Hz, 6H).	0,013 0
60	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (500 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,83 – 3,78 (m, 3H), 3,63 – 3,59 (m, 1H), 3,57 – 3,53 (m, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,91 (d, 3H), 1,26 (d, 3H);	0,002 7
61	[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (s, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,56 (d, 8H).	0,010 4
62	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,24 – 7,05 (m, 2H), 4,63 (dd, 3H), 3,93 (d, 3H), 3,67 (ddd, 3H), 2,91 (d, 2H), 1,83 (t, 2H).	0,004 5

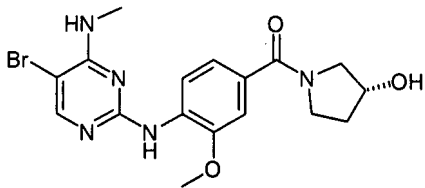
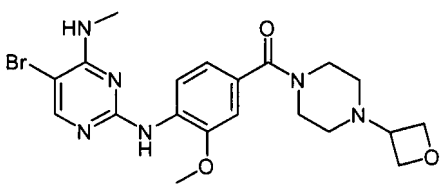
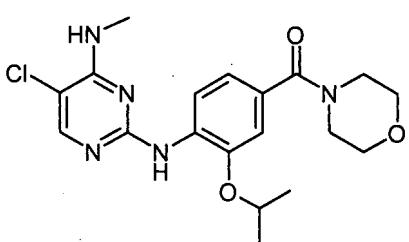
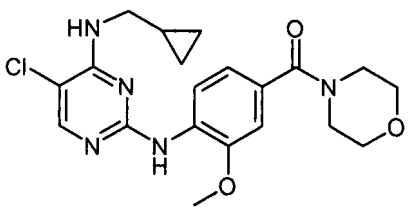
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
63	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,91 (d, 3H), 1,72 (d, 5H).	0,002 0
64	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (500 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 – 3,73 (m, 3H), 3,61 (d, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 2,90 (d, 3H), 1,25 (d, 3H)	0,004 2
65	N-(3-amino-propil)-4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida			0,002 3
66	[4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, J = 8,2, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (m, 8H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 0,86 – 0,78 (m, 2H), 0,69 – 0,61 (m, 2H)	0,035 9
67	[4-(5-cloro-4-iso-butilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,68 – 3,42 (m, 8H), 3,21 (t, 3H), 1,98 (dt, 1H), 0,90 (d, 6H).	0,004 0

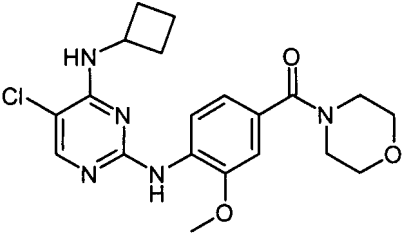
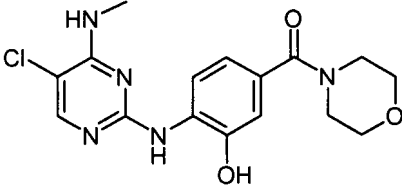
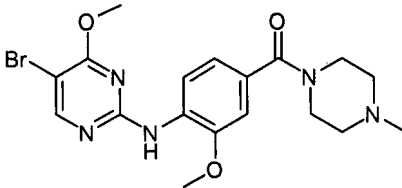
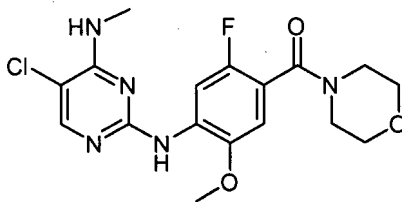
- 126 -

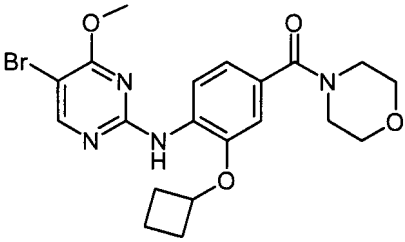
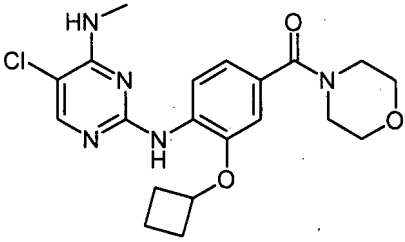
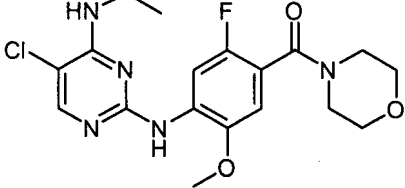
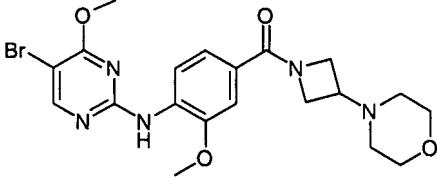
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
68	[4-(5-cloro-4-propil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, 8H), 1,68 – 1,51 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).	0,001 9
69	[4-(5-cloro-4-iso-propilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,38 – 4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, 8H), 1,22 (d, 6H).	0,007 2
70	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4-ciclo-propanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,42 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 3,88 (d, 3H), 3,63 (d, 8H), 2,91 (d, 3H), 1,97 (s, 1H), 0,81 – 0,66 (m, 4H).	0,002 2
71	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 1,05 (s, 6H)	0,002 4
72	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluor-metil-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (m, 1H), 3,62 (m, 3H)	0,006 4

- 127 -

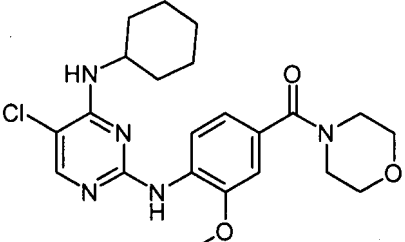
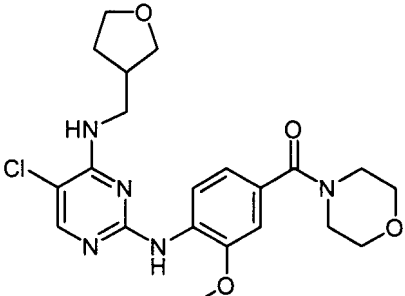
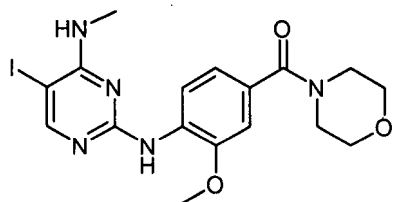
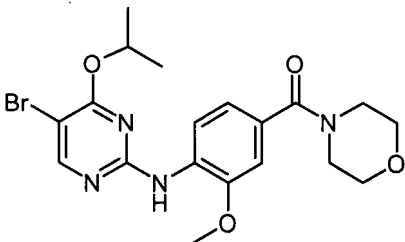
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
73	1-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H)	0,004 1
74	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,4 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,25 (s, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,62 (m, 2H)	0,002 3
75	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona			0,003 8
76	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,2, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,2, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,50 – 3,38 (m, 1H), 3,26 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).	0,002 4

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
77	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,7, 1H), 8,14 (d, J = 8,2, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).	0,005 1
78	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,7, 1H), 8,14 (d, J = 8,2, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3, 1H), 4,54 (t, J = 6,5, 2H), 4,44 (t, J = 6,1, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).	0,008 0
79	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-iso-propoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) • 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,73 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 36,7 Hz, 8H), 2,93 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	0,015 6
80	{4-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,56 (d, J = 33,7 Hz, 8H), 1,15 (s, 1H), 0,46 – 0,37 (m, 2H), 0,26 (d, J = 4,6 Hz, 2H).	0,002 7

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
81	[4-(5-cloro-4-ciclo-butilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 11,1, 4,9 Hz, 2H), 4,52 (dd, J = 16,1, 7,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, J = 35,5 Hz, 8H), 2,26 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 1,75 – 1,60 (m, 2H).	0,0015
82	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-hidroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 3,54 (d, J = 36,7 Hz, 8H), 2,91 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,0289
83	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,2, 1H), 7,05 (d, J = 1,4, 1H), 6,99 (d, J = 8,2, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,50 (s, 4H), 2,35 (m, 6H), 1,00 (t, J = 7,1, 3H).	0,0025
84	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,55 (m, 4H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,0055

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
85	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclo-butoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,90 – 4,75 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,55 (m, 8H), 2,43 (m, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H).	0,0028
86	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclo-butoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,90 – 4,69 (m, 1H), 3,55 (m, 8H), 2,92 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,68 (m, 1H).	0,0028
87	[4-(5-cloro-4-etil-amino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (t, 1H), 6,99 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (m, 8H), 3,49 – 3,39 (m, 2H), 1,18 (t, 3H).	0,0025
88	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,9, 1H), 7,27 (d, J = 6,8, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,59 (t, J = 4,4, 4H), 3,19 – 3,09 (m, 2H), 2,33 (s, 5H).	0,0050

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
89	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,45 (d, J = 8,2, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 4,1, 1H), 7,25 (d, J = 9,3, 2H), 4,45 – 4,31 (m, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 14,9, 9,3, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (dd, J = 9,8, 7,5, 1H), 3,59 (t, J = 4,3, 3H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,92 (d, J = 4,6, 3H), 2,32 (s, 4H).	0,002 7
90	[4-(5-cloro-4-ciclo-pentilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 14,2, 7,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, J = 33,8 Hz, 8H), 1,97 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,59 (m, J = 11,5, 7,5 Hz, 4H).	0,003 9
91	{4-[5-cloro-4-(1-metil-ciclobutil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,09 – 6,88 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (d, J = 37,1 Hz, 8H), 2,32 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,78 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H).	0,002 4

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
92	[4-(5-cloro-4-ciclo-hexilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, J = 34,3 Hz, 8H), 1,83 (dd, J = 48,5, 11,4 Hz, 4H), 1,65 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,48 – 1,22 (m, 4H), 1,14 (d, J = 12,6 Hz, 1H).	0,006 1
93	(4-{5-cloro-4-[(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-il-amino}-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (dd, J = 13,8, 7,9 Hz, 1H), 3,67 – 3,44 (m, 8H), 3,38 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,93 (dd, J = 12,4, 5,8 Hz, 2H), 1,63 (dd, J = 12,3, 5,4 Hz, 2H).	0,014 1
94	[4-(5-yodo-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,56 (m, 8H)	0,000 8
95	[4-(5-bromo-4-iso-propoxi-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 5,32 (sept, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,66 – 3,44 (m, 8H), 1,34 (d, 6H)	0,003 9

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
96	[4-(5-bromo-4-etoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 4,44 (q, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,70 – 3,43 (m, 8H), 1,36 (t, 3H)	
98	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 2,14 – 1,94 (m, 4H)	0,0045
99	(4-{5-cloro-4-[(tetrahydrofuran-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-il-amino}-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,23 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (dd, J = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 3,65 – 3,47 (m, 8H), 3,47 – 3,41 (m, 2H), 1,96 – 1,74 (m, 3H), 1,70 – 1,53 (m, 1H).	
100	{4-[5-cloro-4-(ciclobutilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, J = 34,2 Hz, 8H), 3,47 – 3,41 (m, 2H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 1,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 1,82 (dd, J = 13,9, 6,2 Hz, 2H), 1,74 (dd, J = 18,4, 7,4 Hz, 2H).	

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
10 1	[4-(5-yodo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona			0,002 1
10 2	[4-(5-ciclobutil-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (m, 8H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 0,86 – 0,78 (m, 2H), 0,69 – 0,61 (m, 2H)	0,427 5
10 3	[4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,60 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,50 (d, J = 4,7, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (m, 8H), 2,87 (d, 3H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 2,02 – 1,91 (m, 3H), 1,24 (s, 2H)	0,089 5
10 4	{4-[5-cloro-4-(2-ciclopropil-etil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,05 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,65 – 3,43 (m, 8H), 1,49 (dd, J = 14,6, 7,1 Hz, 2H), 0,71 (s, 1H), 0,47 – 0,34 (m, 2H), 0,06 (d, J = 3,8 Hz, 2H).	0,001 8

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
10 5	{4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66 – 3,45 (m, 12H), 3,26 (d, J = 9,4 Hz, 3H).	0,009 4
10 6	{4-[5-cloro-4-(ciclopentilmetil-amino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (d, J = 34,6 Hz, 8H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 1,73 – 1,44 (m, 6H), 1,29 (dd, J = 11,7, 7,1 Hz, 2H).	0,003 9
10 7	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-((R)-2,2-di-deutero-3-metil-morfolin-4-il)-metanona			0,002
10 8	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,92 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 3,56 (m, 8H), 2,91 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,000 4

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
109	[4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,92 (m, 2H), 3,52 (m, 12H), 3,26 (s, 3H).	0,0096
110	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (m, 8H).	0,0110
111	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-2,2-di-deutero-3-metil-morfolin-4-il)-metanona			
112	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona			
113	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-trifluor-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona			
114	[4-(5-ciclobutil-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona			

- 137 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
11 5	[3-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona			0,006
11 6	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-il-amino)-3-etoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,27 – 8,14 (m, 2H), 7,11 – 6,94 (m, 2H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,55 (d, J = 37,7 Hz, 8H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	
11 7	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,64 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 2H), 7,35 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,38 – 4,15 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,00 – 2,92 (m, 1H), 2,93 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 2,85 – 2,59 (m, 2H).	
11 8	{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-etoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,07 – 6,93 (m, 3H), 4,16 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,69 – 3,38 (m, 12H), 3,28 (s, 3H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	
11 9	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,87 (d, 3H), 2,97 (s, 6H), 2,91 (d, 3H).	

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
12 0	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-oxetan-3-il-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,93 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	
12 1	4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-(tetrahidro-piran-3-il)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H).	
12 2	{4-[5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-3-il-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 – 3,74 (m, 3H), 3,56 (m, 8H), 3,46 – 3,11 (m, 64H), 1,93 (s, 1H), 1,77 – 1,52 (m, 3H).	

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
12 3	{4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-ciclo-butoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,25 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,87 – 4,72 (m, 1H), 3,68 – 3,35 (m, 12H), 3,28 (s, 3H), 2,48 – 2,36 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,74 – 1,56 (m, 1H).	
12 4	{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-ciclo-butoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,02 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,90 – 4,67 (m, 1H), 3,67 – 3,41 (m, 12H), 3,27 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,26 – 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,68 (m, 1H).	
12 5	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(4-piperidin-4-il-piperazin-1-il)-metanona			
12 6	{4-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etil-amino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,56 (d, J = 36,1 Hz, 8H).	

- 140 -

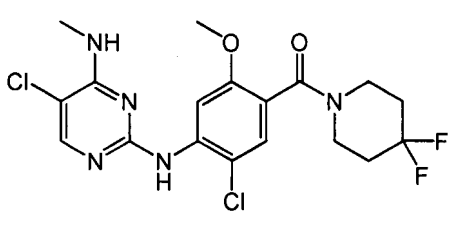
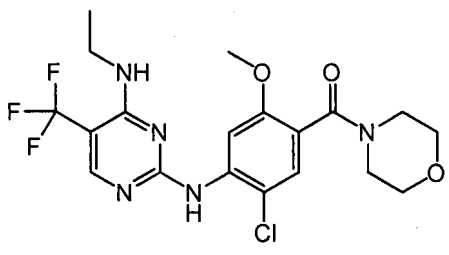
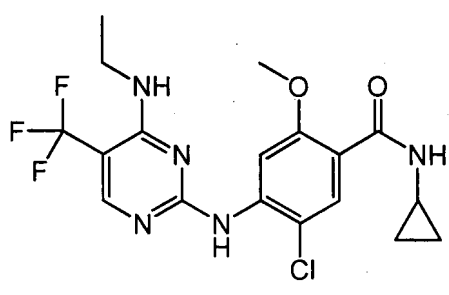
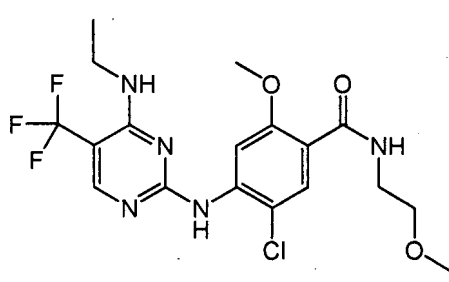
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
12 7	{4-[5-cloro-4-(2,2-difluor-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,39 – 6,03 (m, 1H), 3,86 (d, J = 19,1 Hz, 3H), 3,87 – 3,69 (m, 2H), 3,56 (d, J = 35,6 Hz, 8H).	
12 8	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,81 – 4,61 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,55 (d, J = 39,2 Hz, 8H), 1,32 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	
12 9	[3-bromo-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 3,67 – 3,38 (m, 8H), 2,87 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	
13 0	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,51–1,32 (m, 2H), 1,17 (d, 2H), 1,05 (s, 6H).	

- 141 -

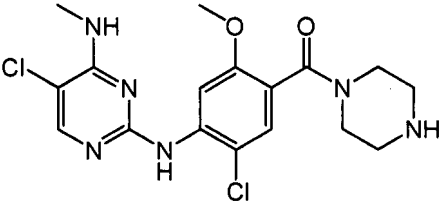
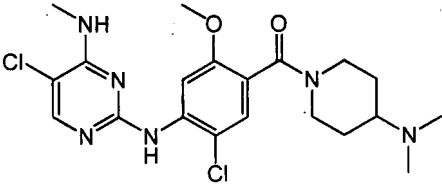
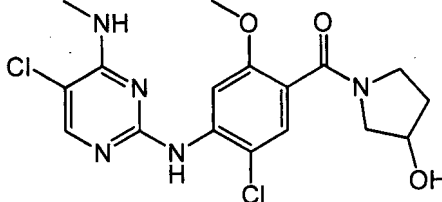
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
13 1	(4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil)(3-(trifluor-metil)-pirrolidin-1-il)metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (dd, 1H), 3,60 (d, 3H).	
13 2	1-(4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil)piperidin a-4-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 2H).	
13 3	(3-metoxi-4-(5-metoxi-4-(metil-amino)pirimidin-2-ilamino)fenil) (morfolino)metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,56 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06 – 6,95 (m, 3H), 3,92 (d, 3H), 3,75 (d, 3H), 3,65 – 3,46 (m, 8H), 2,86 (d, 3H).	0,259
13 4	N-(3-aminopropil)-4-(5-cloro-4-(metil-amino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida			
13 5	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-prop-1-inil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,46 (d, J = 8,3, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,9, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,52 (s, 4H), 2,91 (d, J = 4,6, 3H), 2,08 (s, 3H).	

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
13 6	[3-metoxi-4-(4-metoxi-5-prop-1-inil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,28 (s, 2H), 8,20 (d, J = 8,2, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,0, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,52 (s, 4H), 2,05 (s, 3H).	0,400
13 7	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,52 (t, J = 4,3, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,92 (d, J = 4,6, 3H).	
13 9	{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,53 – 4,49 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,72 – 3,67 (m, 2H), 3,64 – 3,46 (m, 8H).	0,005 7
14 0	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H).	0,011 8
14 1	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,27 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,94 (t, J = 2,2 Hz, 3H).	0,009 3

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
14 2	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,27 (s, 1H), 8,20 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 3H).	0,011 0
14 3	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 5H), 2,96-2,88 (m, 5H).	0,015 33
14 4	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,24 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,48 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,94 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 2,81 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,011 3
14 5	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-N-ciclo-propil-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (t, J = 4,5 Hz, 3H), 2,82 (tq, J = 7,4, 3,7 Hz, 1H), 0,73-0,66 (m, 2H), 0,59-0,53 (m, 2H).	0,010 03

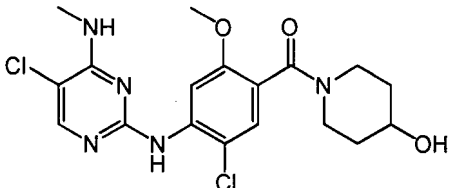
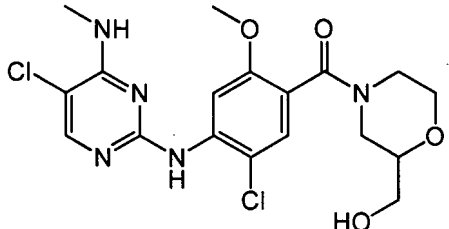
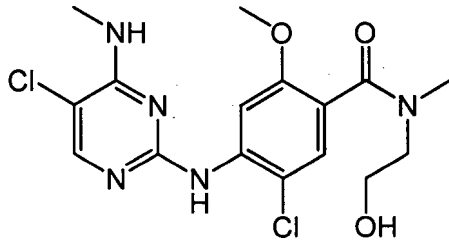
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
14 6	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,47 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,40 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,12 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,06 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 1,94 (s, 2H).	0,007 8
14 7	[5-cloro-4-(4-etil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,38 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (d, J = 11,5 Hz, 4H), 3,66-3,56 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	0,003 4
14 8	5-cloro-N-ciclo-propil-4-(4-etil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,48 (s, 1H), 8,25-8,22 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,61 (qd, J = 7,3, 5,2 Hz, 2H), 2,92 (tq, J = 7,1, 3,7 Hz, 1H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,89-0,83 (m, 2H), 0,60-0,55 (m, 2H).	0,003 5
14 9	5-cloro-4-(4-etil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,49 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,69-3,55 (m, 6H), 3,41 (s, 3H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	0,009 3

- 145 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
15 0	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,51 (d, J = 17,9 Hz, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,70 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H).	0,008 9
15 1	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-(4-dimetil-amino-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 0,5H), 7,23 (s, 0,5H), 4,43 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,35 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,81 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,32 (s, 2H).	0,002 8
15 2	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,10 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 2H), 7,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 9,9, 5,4 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,93-2,86 (m, 3H), 1,98-1,80 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H).	0,008 6

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
15 3	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-oxetan-3-il-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,67 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,97 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,027 4
15 4	5-cloro-N-ciclopropil-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,54 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,15 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,97-2,91 (m, 1H), 0,91-0,84 (m, 2H), 0,64-0,58 (m, 2H).	0,005 2
15 5	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,40 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,07-3,94 (m, 4H), 3,12 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,32-2,11 (m, 2H), 2,04 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,68 (s, 2H).	0,004 5
15 6	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,44 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,98-1,81 (m, 4H).	0,007 4

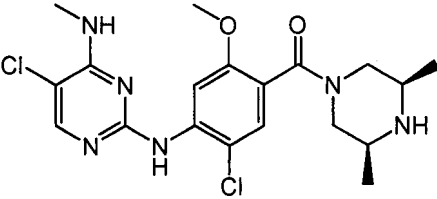
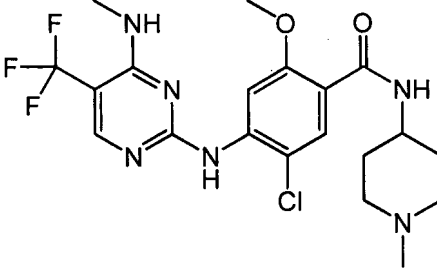
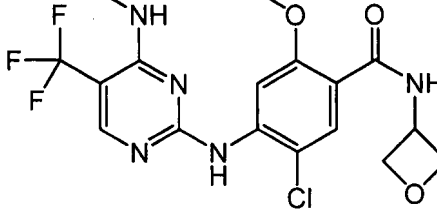
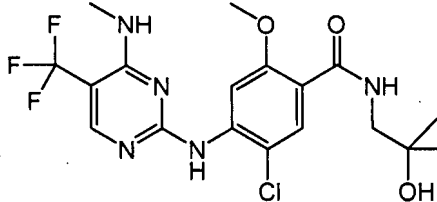
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
15 7	N-tert-butil-5-cloro-4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,12 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H)	0,028 2
15 8	5-cloro-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluorometil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,41 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 6H), 2,93-2,85 (m, 3H).	0,006 8
15 9	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,15-8,02 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,86 (s, 2H)	0,011 51
16 0	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,30 (s, 1H), 8,16 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,29 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,95 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 1,13 (s, 6H).	0,011 79

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
16 1	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxifenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,77 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H), 2,93 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,36 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,33-1,20 (m, 1H).	0,003 6
16 2	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxifenil]-(2-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,14 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,46 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,39-3,49 (m, 3H), 3,19-3,30 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 3H).	0,006 9
16 3	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-N-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,15-8,03 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,76 (dt, J = 16,0, 5,4 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 3,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,03-2,82 (m, 7H).	0,007 8

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
16 4	5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-N-(1-metil-ciclobutil)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,27 (s, 1H), 8,06-8,03 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,97 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,41-2,29 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 3H).	0,013 08
16 5	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-[1,4]-oxazepan-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,42 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,93-3,71 (m, 4H), 3,79-3,58 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 2,95 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,89 (s, 1H), 1,72 (s, 1H).	0,005 7
16 6	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,88-2,74 (m, 4H), 2,73 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 3H), 1,03 (s, 3H).	0,026 13
16 7	1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,31 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,75 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,86 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,86 - 1,61 (m, 5H).	0,003 3

- 150 -

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

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
17 2	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-((3R,5S)-dimetil-piperazin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,14 (s, 1H), 8,02 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,42 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,83-2,53 (m, 7H), 1,08 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,02 (s, 2H), 0,92 (s, 2H).	0,033 3
17 3	5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (m, 1H), 2,95 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,84 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H).	0,001 5
17 4	5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-N-oxetan-3-il-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,73 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,96 (d, J = 4,3 Hz, 3H).	0,004 1
17 5	5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,63 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,16 (s, 6H).	0,007 9

- 152 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
17 6	[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-piperazin-1-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,43 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84-3,69 (m, 2H), 3,30 (d, J = 15,4 Hz, 3H), 3,14 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,82 (s, 2H).	0,004 1
17 7	1-[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,66 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,88-3,75 (m, 4H), 3,63-3,49 (m, 4H), 2,94 (t, J = 3,9 Hz, 3H), 2,37-2,10 (m, 2H).	0,002 9
17 8	1-[2-fluor-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,38 (dd, J = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,08 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,67 (d, J = 23,8 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,50-3,43 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 4,3, 2,3 Hz, 3H), 2,39-2,13 (m, 2H).	0,001 8
17 9	[5-cloro-2-etoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,39 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,67 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,11 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	0,024 72

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
18 0	2-fluor-5-metoxi-N-metil-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,37 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,98 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,82 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,004 7
18 1	5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-N-metil-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,44 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,13 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).	0,006 3
18 2	(4-(5-ciclopropil-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil)(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,60 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,50 (d, J = 4,7, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (m, 8H), 2,87 (d, 3H), 2,35 – 2,27 (m, 2H), 2,02 – 1,91 (m, 3H), 1,24 (s, 2H).	0,089 5
18 3	1-{2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-4-metil-amino-pirimidin-5-il}-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 9,21 – 9,05 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,2, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,3, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (s, 8H), 2,99 (d, J = 4,8, 3H), 2,45 (s, 3H).	0,068 2

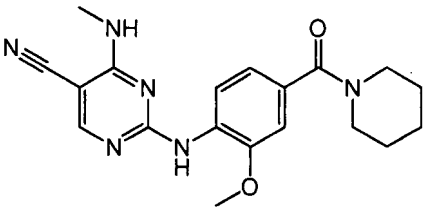
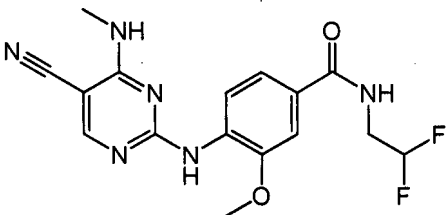
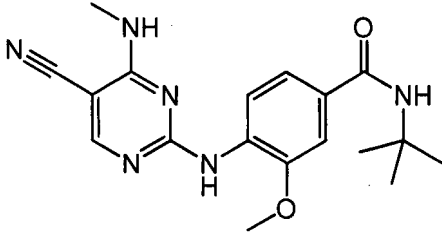
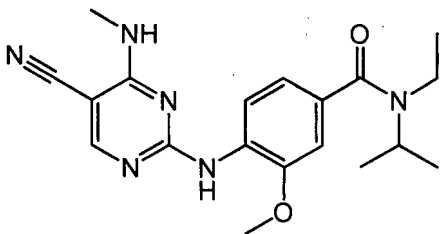
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
18 4	{4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,60 – 4,41 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 – 3,65 (m, 2H), 3,56 (m, 8H).	0,018 19
18 5	{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-2-fluor-5-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,27 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,12 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,57 (m, 12H), 3,27 (s, 3H).	0,006 9
18 6	{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-iso-propoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,72 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 3,71 – 3,40 (m, 12H), 3,28 (s, 3H), 1,33 (d, 6H).	0,013 5
18 7	{4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il-amino]-3-ciclo-butoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,93 – 4,73 (m, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 2H), 3,78 – 3,66 (m, 2H), 3,55 (m, 8H), 2,43 (m, 2H), 2,25 – 2,00 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,74 – 1,47 (m, 1H).	0,014 3

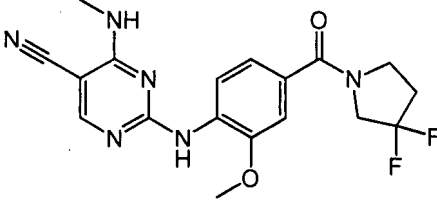
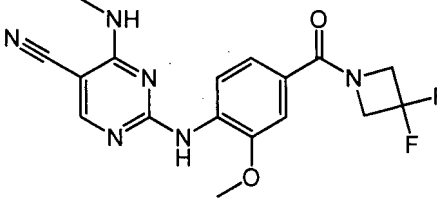
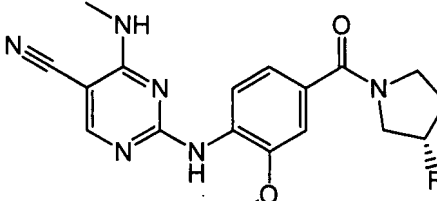
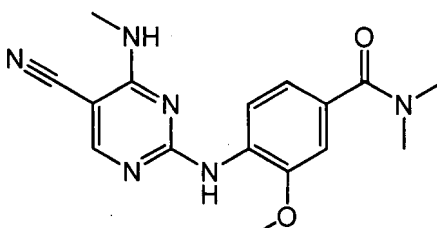
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
18 8	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-ciclo-pentiloxi-fenil]-(2-oxa-6-aza-espiro-[3.3]hept-6-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,56 (dm, 8H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,00 – 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 6H).	0,006 3
18 9	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-ciclo-pentiloxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,96 (sm, 1H), 3,56 (dm, 8H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,02 – 1,85 (m, 2H), 1,73 (tm, 6H).	0,012 603
19 0	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,23 (d, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,006 3
19 1	2-(2-metoxi-4-(2,2,6,6-tetrafluor-morfolina-4-carbonil)fenil-amino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 4,32 (t, J = 8,6 Hz, 4H), 3,91 (s, 3H), 2,90 (s, 3H)	0,020 8

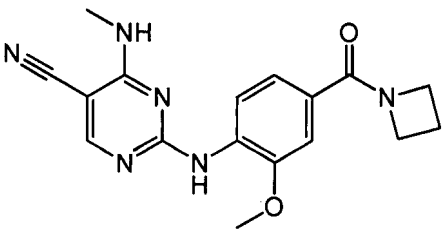
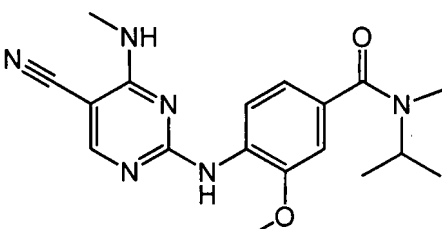
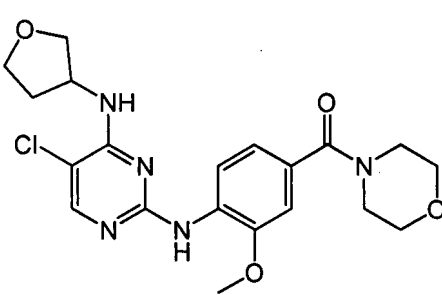
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
19 2	2-(4-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino)-4-(metilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,59 (br s, 4H), 2,88 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 4H)	0,014 9
19 3	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclo-propil-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,07 – 7,03 (m, 1H), 3,66 – 3,41 (m, 8H), 2,88 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 2H), 0,63 – 0,57 (m, 2H).	0,023 9
19 4	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,37-4,19 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,06-2,84 (m, 5H), 2,84-2,63 (m, 2H).	0,006 5
19 5	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclo-propilmetil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,46 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,33-8,17 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,15 (ap. t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,21-0,90, m, 1H), 0,64-0,35 (m, 2H), 0,30-0,12 (m, 2H).	0,004 2

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
19 6	2-[4-((S)-3-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84-3,54 (m, 5H), 2,89 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,27-2,00 (m, 2H).	0,006 0
19 7	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,43-8,27 (m, 3H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,89 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,78 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,006 6
19 8	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,33 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,97 (s, 6H), 2,85 (d, J = 3,6 Hz, 3H).	0,012 40
19 9	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N,N-dietil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,32 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,42-3,30 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 1,11 (t, J = 6,8 Hz, 6H).	0,006 8

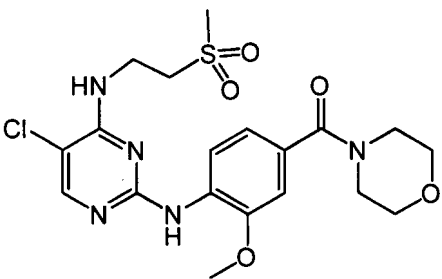
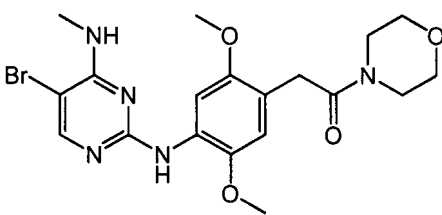
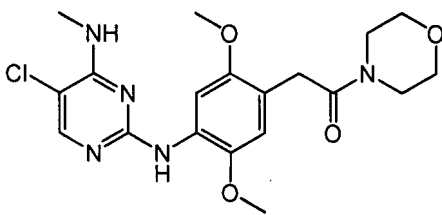
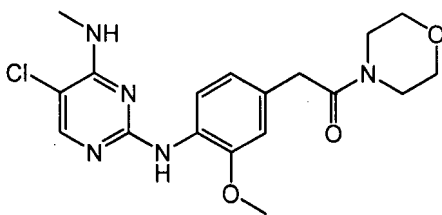
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
20 0	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-iso-propil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,10 (dq, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,90 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 6H).	0,004 4
20 1	2-[2-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil-amino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,34 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,17 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,46 (t, J = 6,6 Hz, 4H), 2,89 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,92-1,78 (m, 4H).	0,014 67
20 2	2-[4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 4,2, 2,6 Hz, 2H), 4,75-4,00 (m, 5H), 3,91 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,90 (d, J = 2,0 Hz, 3H).	0,013 85
20 3	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,40-8,33 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,009 6

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
20 4	2-[2-metoxi-4-(piperidina-1-carbonil)-fenil-amino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,32 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,03 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,45 (br s, 4H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,68-1,45 (m, 6H).	0,003 3
20 5	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2,2-difluor-etil)-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,76 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,25-5,97 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82-3,56 (m, 2H), 2,90 (s, 3H).	0,012 1
20 6	N-tert-butil-4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).	0,004 6
20 7	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-N-isopropil-3-metoxi-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,32 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,10-3,88 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,87 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,15 (m 9H).	0,005 4

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
20 8	2-[4-(3,3-difluor- pirrolidina-1- carbonil)-2- metoxi- fenilamino]-4- metil-amino- pirimidina-5- carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 89 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,54-2,37 (m, 2H).	0,008 1
20 9	2-[4-(3,3-difluor- azetidina-1- carbonil)-2- metoxi- fenilamino]-4- metil-amino- pirimidina-5- carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 4,90-4,40 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 2,90 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,023 82
21 0	2-[4-((R)-3-fluor- pirrolidina-1- carbonil)-2- metoxi- fenilamino]-4- metil-amino- pirimidina-5- carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,49 (m, 5H), 2,89 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,22-1,95 (m, 2H).	0,009 3
21 1	4-(5-ciano-4- metil-amino- pirimidin-2- ilamino)-N-etil-3- metoxi-N-metil- benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,33 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,50-3,20 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,88 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	0,017 00

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
21 2	2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,34 (br s, 2H), 4,04 (br s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,89 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,36-2,18 (m, 2H).	0,026 4
21 3	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-N-iso-propil-3-metoxi-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,10-3,88 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,7 Hz, 6H).	0,006 8
21 4	{4-[5-cloro-4-(tetra-hidro-furan-3-il-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,16 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 15,4, 4,8 Hz, 2H), 3,96 – 3,78 (m, 5H), 3,73 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,58 (t, J = 21,4 Hz, 8H), 2,20 (dd, J = 12,8, 6,7 Hz, 2H), 2,11 – 1,90 (m, 2H).	0,018 4

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
21 5	[3-isopropoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,26 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,73 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 38,1 Hz, 8H), 2,94 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,0 Hz, 6H).	0,009 4
21 6	[3-etoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 38,1 Hz, 8H), 2,93 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	0,004 2
21 7	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclo-propoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,57 (d, J = 33,3 Hz, 8H), 2,91 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 0,88 – 0,69 (m, 4H).	0,002 0
21 8	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclo-propoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,57 (d, J = 36,5 Hz, 8H), 0,87 – 0,70 (m, 4H).	0,002 5

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
21 9	{4-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,56 (d, J = 34,4 Hz, 8H), 3,44 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H).	0,026 4
22 0	2-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2,5-di-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,49 (dd, J = 24,0, 5,0 Hz, 8H), 2,94 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,003 4
22 1	2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2,5-di-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,15 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,29 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,49 (dd, J = 24,0, 5,2 Hz, 8H), 2,94 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,008 7
22 2	2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,51 (d, J = 19,1 Hz, 8H), 2,88 (d, J = 4,5 Hz, 3H).	0,009 0

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
22 3	2-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,51 (d, J = 17,5 Hz, 8H), 2,88 (d, J = 4,2 Hz, 3H).	0,005 2
22 4	2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,29 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,49 (d, J = 28,3 Hz, 8H).	0,021 13
22 5	2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,22 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,51 (d, J = 17,2 Hz, 8H).	0,011 33
22 6	2-[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,50 (t, J = 12,7 Hz, 8H).	0,005 6
22 7	2-[2,5-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,49 (d, J = 24,9 Hz, 8H), 2,96 (s, 3H).	0,003 7

- 165 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
22 8	N-(3-amino-propil)-5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-benzamida			0,003 8
22 9	{4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona			0,004 1
23 0	{4-[5-cloro-4-(2-metoxi-propil-amino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona			0,009 6
23 1	4-(5-cloro-4-(metil-amino)pirimidin-2-il-amino)-N,N,3-trimetilbenzami-da			
23 2	(4-(5-cloro-4-(metil-amino)pirimidin-2-il-amino)-3-metil-fenil)(morfolino)-metanona			0,007 4
23 3	(4-(5-cloro-4-(metil-amino)pirimidin-2-il-amino)-3-metil-fenil)(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona			0,006 1

- 166 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
23 4	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)-3-(trifluor-metoxi)fenil)-(morfolino)-metanona			0,003 2
23 5	(4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)-3-(trifluor-metoxi)fenil)-(morfolino)-metanona			0,011 2
23 6	(5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)(per-deuteromorfoli-no)metanona			0,004 2
23 7	(5-fluor-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)-(morfolino)-metanona			0,004 8
23 8	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)-5-fluor-2-metoxifenil)-(morfolino)-metanona			0,001 4
23 9	[2-fluor-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona			0,002 9

- 167 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
240	4-(5-ciano-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida			0,0098
241	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-3-metoxifenil)-(morfolino)-metanona			0,0018
242	(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-3-metoxifenil)-metanona			0,0028
243	(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(2-fluor-3-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)-metanona			0,0114
244	5-cloro-4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-metil-benzamida			0,0709
245	2-(4-((3S,4S)-3,4-difluorpirrolidina-1-carbonil)-2-metoxifenilamino)-4-(metilamino)-pirimidina-5-carbonitrilo			0,0135

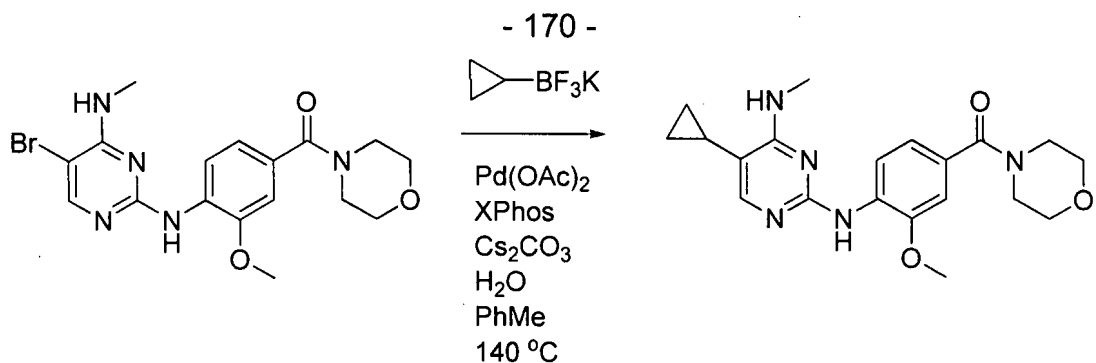
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
24 6	(5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona			0,005 0
24 7	(2-fluor-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona			0,002 7
24 8	2-fluor-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-5-metoxi-N-metil-4-(4-(metil-amino)-5-(trifluor-metil)pirimidin-2-ilami-no)benzamida			0,009 2
24 9	((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)(2-fluor-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)-metanona			0,008 0
25 0	(2-fluor-5-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)-(morfolino)-metanona			0,055 3

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
25 1	(2-etoxi-5-fluor-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)-(morfolino)-metanona			0,019 3
25 2	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)-3-isopropoxifenil)-(morfolino)-metanona			0,004 5
25 3	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-3-isopropoxifenil)-(morfolino)-metanona			0,206
25 4	(4-(5-cloro-4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona			0,012 1
25 5	(4-(5-cloro-4-(pirrolidin-1-il)-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil)(morfolino)-metanona			0,017 9

Tabla 4

Ejemplo 2

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

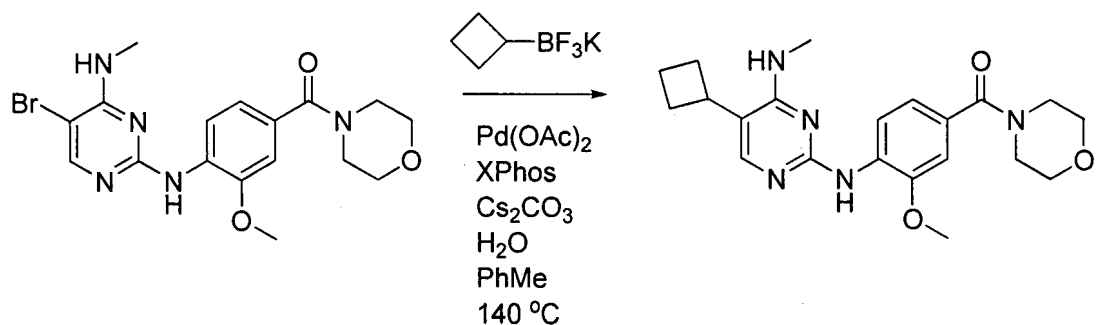


En un tubo de microondas se introducen la (4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)-metanona (56 mg, 0,13 mmoles), el ciclopropiltrifluorborato potásico (39 mg, 0,27 mmoles), el carbonato de cesio (0,13 g, 0,40 mmoles), tolueno (1,8 ml) y agua (0,2 ml). Se desgasifica la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

Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la anterior tabla 4.

Ejemplo 3

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



En un tubo de microondas se introducen la (4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(morfolino)-metanona (100 mg, 0,24 mmoles), el ciclobutiltrifluorborato potásico (177 mg, 1,1 mmoles), el carbonato de

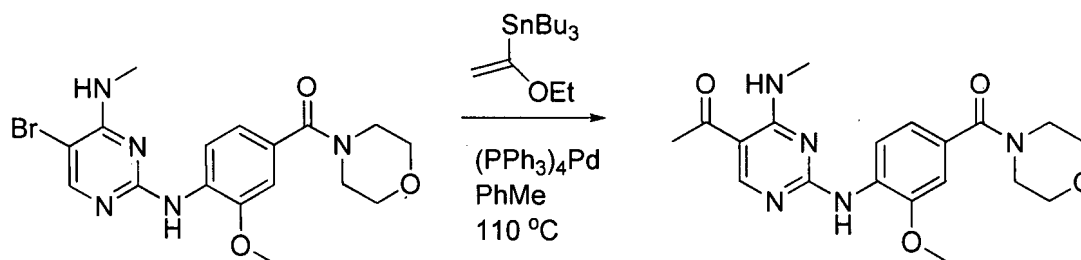
- 171 -

cesio (0,23 g, 0,71 mmoles), tolueno (2,9 ml) y agua (0,3 ml). Se desgasifica la mezcla por burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. Se le añade la di-(1-adamantil)-n-butilfosfina (19 mg, 0,053 mmoles) y el acetato de paladio (2,6 mg, 0,026 mmoles). Se sella el tubo que contiene la mezcla reaccionante y se calienta a 11°C durante 2 horas. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Se purifica el producto en bruto por RP-HPLC, obteniéndose el producto deseado (8,1 mg, 8,6%).

Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la anterior tabla 4.

10 Ejemplo 4

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

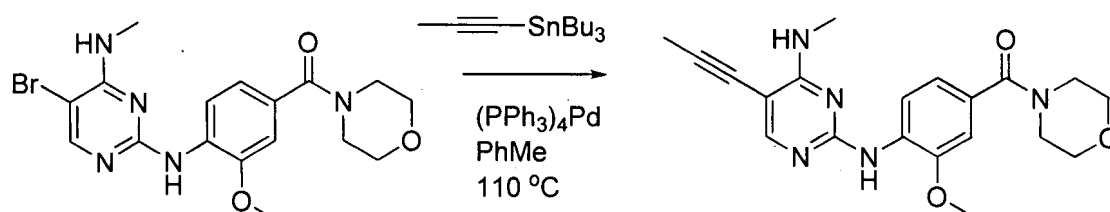


En un tubo sellado se agita a 110°C durante 1 hora una mezcla de 4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil(morfolino)metanona (100 mg, 0,24 mmoles), la Pd(PPh₃)₄ (36 mg, 0,03 mmoles), tributiletoxivinil-estaño (0,16 ml, 0,47 mmoles) y tolueno. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con EtOAc del 0 al 100% en heptano), obteniéndose el producto en bruto. La purificación del producto en bruto se realiza por HPLC en fase inversa (9 mg, 10%). Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la anterior tabla 4.

20 Ejemplo 5

- 172 -

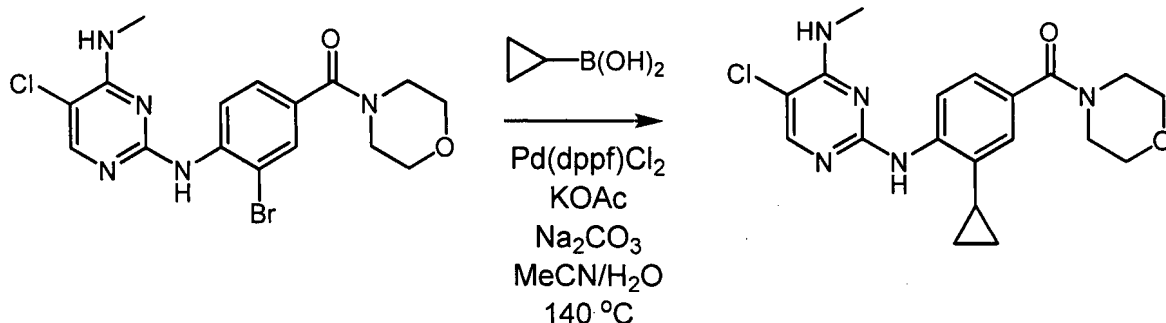
[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-prop-1-inil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona



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

Ejemplo 6

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



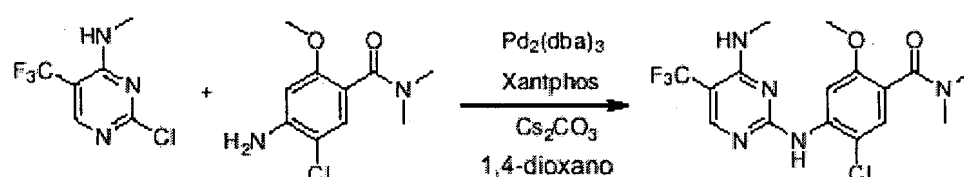
En un vial de microondas equipado con una varilla agitadora se pesa una
 mezcla de la [3-bromo-4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-
 4-il-metanona (0,0500 g, 0,117 mmoles), acetato potásico (0,0172 g, 0,176 mmo-
 les), carbonato sódico (0,0186 g, 0,176 mmoles) y cloruro de 1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,00478 g, 0,00585 mmoles). Se añaden el
 20 acetonitrilo (0,94 ml, 18 mmoles) y agua desgasificada (0,3 ml, 20 mmoles), se

- 173 -

desgasifica la mezcla reaccionante con nitrógeno durante 4 min y se calienta a 140°C por irradiación de microondas durante 80 min. Se filtra la mezcla a través de Celite, eluyendo con acetato de etilo y se concentra en vacuo. La purificación del producto en bruto se realiza por HPLC en fase inversa.

5 Ejemplo 7

5-cloro-2-metoxi-4-N,N-dimetil-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida



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

Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la siguiente tabla 5.

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
-----	--------	------------	--------------------	----------------

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
25 6	[4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,44 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,91 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (d, J = 9,1 Hz, 4H), 3,71-3,54 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,00 2
25 7	4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,70 (s, 7H), 3,65-3,55 (m, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	0,00 2
25 8	[5-cloro-4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,41 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,35-5,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (d, J = 11,6 Hz, 4H), 3,59 (dt, J = 13,4, 7,2 Hz, 4H), 3,32 (d, J = 18,3 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	0,00 5
25 9	[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,37 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,93 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (d, J = 8,5 Hz, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,44 (s, 2H).	0,01 92

- 175 -

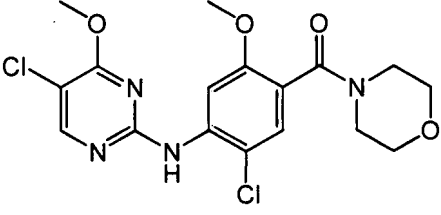
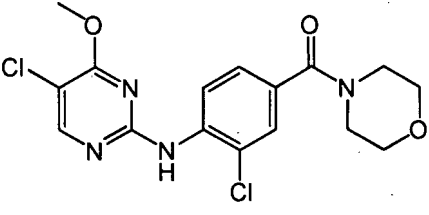
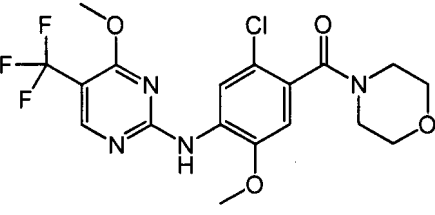
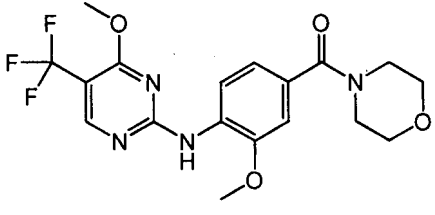
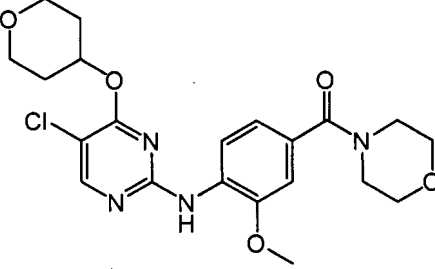
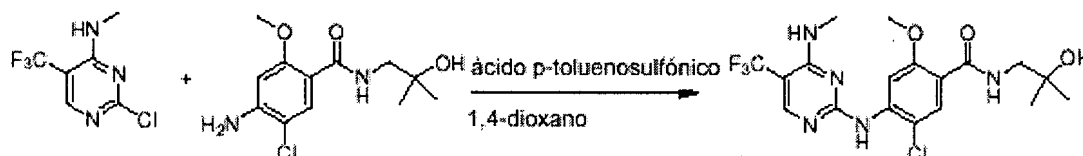
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
26 0	[5-cloro-4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,17 (m, 2H).	0,04 7
26 1	[3-cloro-4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 9,03 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,3, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,8, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,56 (m, 8H).	0,04 7
26 2	[2-cloro-5-metoxi-4-(4-metoxi-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,98 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,73 – 3,48 (m, 6H), 3,23 – 3,15 (m, 3H).	0,02 4
26 3	[3-metoxi-4-(4-metoxi-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona			0,02 0
26 4	{4-[5-cloro-4-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,32 (m, 2H), 8,06 (d, J = 8,2, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,2, 1H), 5,26 (m, 1H), 3,86 (m, 5H), 3,61 (m, 4H), 3,50 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).	0,03 3

Tabla 5

Ejemplo 8

- 176 -

5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida

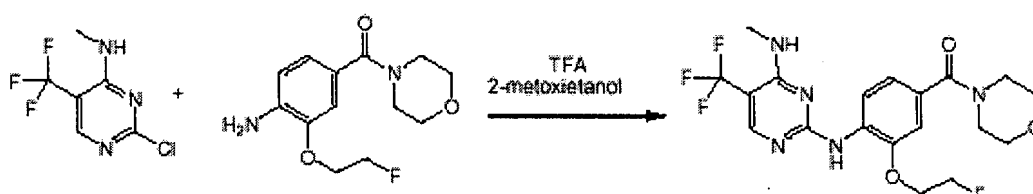


Se agita a 100°C durante 18 h una mezcla de la 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(2-metil-propan-2-ol)-benzamida (95 mg, 0,35 mmoles), la 2-cloro-4-(metilamino)-5-trifluormetil-pirimidina (50 mg, 0,23 mmoles), el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (49 mg, 0,26 mmoles) y 1,4-dioxano (5 ml). Se elimina el disolvente por evaporación con vacío y se reparte el residuo entre DCM y una solución acuosa de K₂CO₃. Se separa la fase orgánica, se concentra a sequedad con vacío y se purifica el material en bruto por RP-HPLC, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido crema, 57 mg, 55%.

Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la siguiente tabla 6.

Ejemplo 9

(3-(2-fluoretoxi)-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona

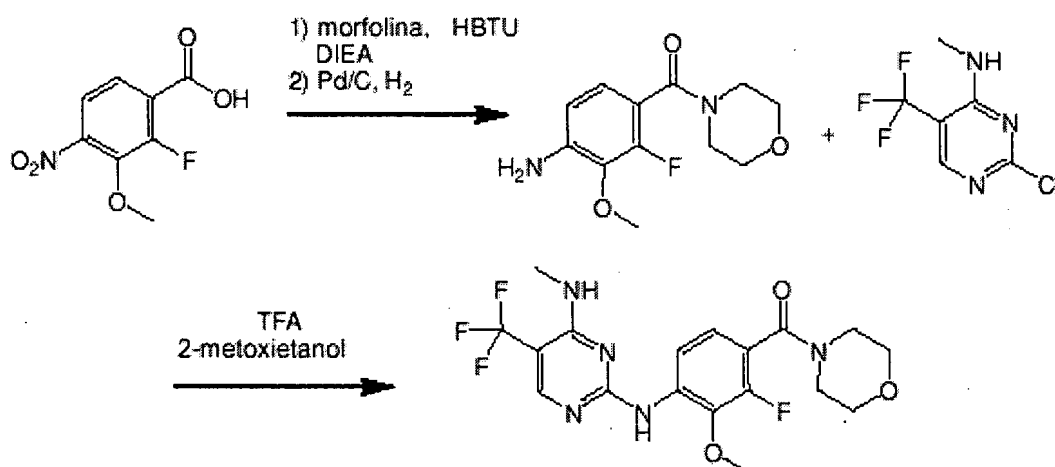


Se agita a 95°C durante 6 horas una mezcla de la 2-cloro-N-metil-5-(trifluormetil)pirimidina-4-amina (0,10 g, 0,47 mmoles), la (4-amino-3-(2-fluoretoxi)fenil)(morfolino)-metanona (0,13 g, 0,47 mmoles), el ácido trifluoracético (0,07 ml, 0,9 mmoles) y 2-metoxietanol (2,5 ml). Se concentra la mezcla reaccionante. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el

compuesto epigrafiado (61 mg, 29%). Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la siguiente tabla 6.

Ejemplo 10

(2-fluor-3-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona

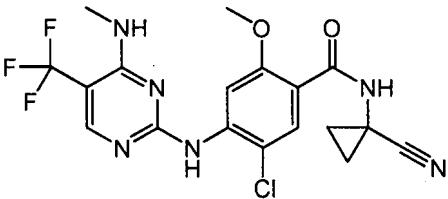
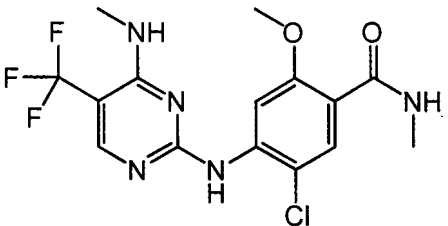
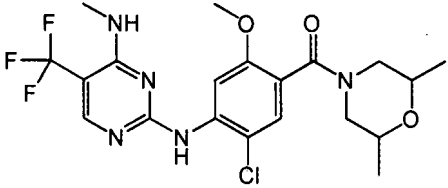


A una suspensión del ácido 2-fluor-3-metoxi-4-nitro-benzoico (180 mg, 0,97 mmoles) en DCM (8 ml) se le añaden la morfolina (0,17 ml, 1,9 mmoles), la DIEA (0,25 ml) y el HBTU (0,4 g, 1,05 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae con DCM (3x). Se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash, obteniéndose la (2-fluor-3-metoxi-4-nitro-fenil)(morfolino)metanona (0,20 g, 83%).

Con presión de hidrógeno se agita una suspensión de la (2-fluor-3-metoxi-4-nitrofenil)(morfolino)metanona (0,20 g) y paladio al 10 % sobre carbón (0,1 g) en etanol durante 18 horas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra, obteniéndose la (4-amino-2-fluor-3-metoxi-fenil)(morfolino)metanona.

Se agita a 95°C durante 2 horas una mezcla de la (4-amino-2-fluor-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (0,18 g, 0,72 mmoles) y la 2-cloro-N-metil-5-(trifluormetil)pirimidina-4-amina (0,10 g, 0,47 mmoles) en una solución de 2-

metoxietanol (2 ml) y TFA (0,055 ml). Se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto epigrafiado. Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la siguiente tabla 6.

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
26 5	5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,95 (t, J = 4,3 Hz, 3H) 1,61-1,55 (m, 2H), 1,35-1,29 (m, 2H).	0,004 2
26 6	5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,62 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,36 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,95 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,84 (d, J = 4,6 Hz, 3H).	0,004 6
26 7	[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]- (2,6-dimetil-morfolin-4-il)- metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,64 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,93 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H).	0,008 0

- 179 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
26 8	[3-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-il-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,2, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,2, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (m, 12H), 1,93 (m, 4H).	0,019
26 9	[3-ciclobutoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 3,55 (dm, 8H), 2,93 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,24 – 2,02 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,66 (m, 1H).	0,002 5
27 0	N-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,28 (br, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,93 (m, 4H), 2,77 (br, 2H).	0,001 5
27 1	3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-N-oxetan-3-il-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,01 (dd, 1H), 4,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,93 (d, J = 4,2 Hz, 3H)	0,003 7

- 180 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
27 2	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(8-oxa-3-aza-biciclo-[3.2.1]oct-3-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,30 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 2,92 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,73 (m, 4H).	0,001 7
27 3	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(2-oxa-5-aza-biciclo-[2.2.1]hept-5-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 4,63 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 – 3,41 (m, 4H), 2,92 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,97 – 1,65 (m, 2H).	0,003 3
27 4	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona		n	0,004 1
27 5	N,N-dietil-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,91 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,12 (s, 6H).	0,003 3

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
27 6	(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (m, 7H), 2,32 (s, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,76 (s, 2H), 1,34 (m, 2H).	0,000 8
27 7	(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,92 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 1,08 (s, 6H).	0,004 9
27 8	1-[3-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,92 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,75 (m, 2H).	0,001 7
27 9	[3-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,52 (s, 4H), 3,23 (m, 2H), 2,92 (d, 3H), 2,65 (s, 4H).	0,002 0

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
28 0	[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,44 (s, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,91 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 1,84 (s, 2H), 1,46 (s, 2H).	0,001 6
28 1	3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,56 – 8,30 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,27 (m, 5H), 2,93 (d, J = 4,2 Hz, 3H).	0,002 3
28 2	3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 – 8,01 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (s, 1H), 2,93 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 2,78 (d, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,94 (t, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).	0,000 6

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
28 3	N-(4,4-difluor-ciclohexil)-3-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,29 – 8,11 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,63 – 7,39 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,93 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,06 (s, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).	0,001 1
28 4	[4-(5-cloro-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-3-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona			0,012 8
28 5	[3-ciclopropil-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,04 – 6,98 (m, 1H), 3,95 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,55 (dm, 8H), 2,93 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,37 – 1,20 (m, 1H), 0,66 – 0,55 (m, 2H), 0,37 (q, J = 4,5 Hz, 2H).	0,006 46

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
28 6	[3-ciclobutilmetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,27 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,56 (dbr, 8H), 2,91 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,78 (dd, 1H), 2,18 - 1,99 (m, 2H), 1,89 (m, 4H).	0,005 19
28 7	N-etil-3-metoxi-N-metil-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida			
28 8	[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-5-cloro-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,56 (m, 6H), 3,18 (m, 2H), 2,92 (m, 3H).	0,002 6
28 9	[3-ciclopropil-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,71 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,8, 1H), 7,22 (d, J = 8,0, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 2,86 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 0,93 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).	0,020 0

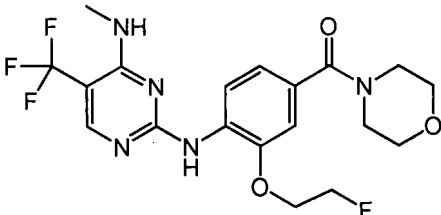
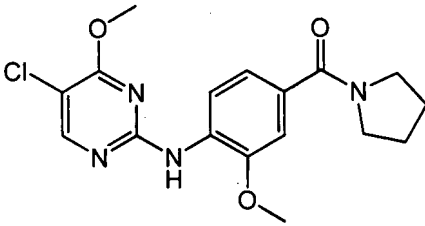
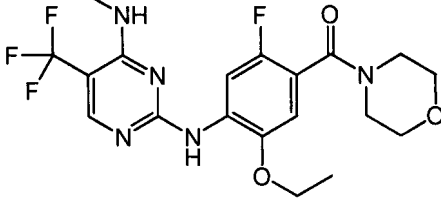
- 185 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
29 0	[3-bromo-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,64 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3, 1H), 7,15 (d, J = 3,4, 1H), 3,55 (m, 8H), 2,86 (d, J = 4,2, 3H).	0,007 5
29 1	[3-cloro-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,6, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,60 (s, 4H), 2,86 (d, J = 4,2, 3H).	0,017
29 2	[2-cloro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,51 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,32 (d, J = 4,0, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 – 3,49 (m, 6H), 3,24 – 3,15 (m, 2H), 2,94 (d, J = 4,3, 3H).	0,002 0
29 3	[2-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 – 3,60 (m, 4H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,23 – 3,15 (m, 3H), 2,92 (d, J = 4,5, 3H).	0,002 7

- 186 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
29 4	[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-cloro-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,44 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,72 – 3,59 (m, 4H), 3,56 (d, J = 3,9, 2H), 3,23 – 3,14 (m, 2H).	0,009 4
29 5	(5-cloro-4-(5-cloro-4-(metilamino)-pirimidin-2-il-amino)-2-metoxi-fenil)(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 9,2, 4,6, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,52 (t, J = 4,3, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,92 (d, J = 4,6, 3H).	0,006 0
29 6	[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,59 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 12,0, 7,5, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,53 (t, J = 4,4, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,90 (d, J = 4,3, 3H).	0,002 0
29 7	[2-fluor-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,5, 1H), 7,25 (d, J = 3,6, 1H), 7,08 (t, J = 7,8, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (m, 6H), 2,91 (d, J = 4,2, 3H).	0,014 5

- 187 -

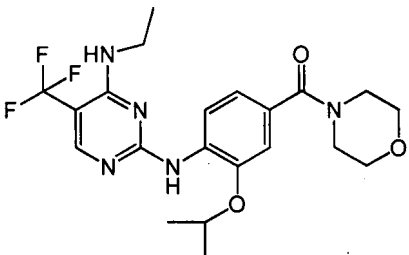
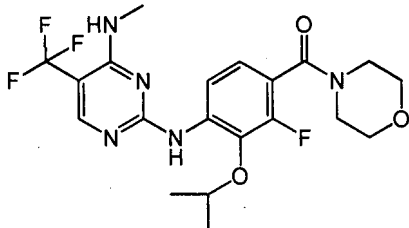
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
29 8	[3-(2-fluor-etoxi)-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 (d, J = 8,3, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,24 (d, J = 4,3, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,3, 1H), 4,91 – 4,83 (m, 1H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,47 – 4,39 (m, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 3,56 (d, J = 37,5, 8H), 2,93 (d, J = 4,4, 3H).	0,002 4
29 9	(4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-fenil)(pirrolidin-1-il)metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,46 (t, J = 6,6 Hz, 4H), 1,83 (s, 4H)	0,006
30 0	[5-etoxi-2-fluor-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,35 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,59 (m, 6H), 2,95 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H).	0,009

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
30 1	3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,19 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,51 (s, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,91 (d, J = 4,4 Hz, 3H).	0,005 1
30 2	4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,19 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 – 3,40 (m, 6H), 3,25 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	0,002 3
30 3	2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 – 8,25 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,98 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,65 – 3,52 (m, 2H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,21 – 3,15 (m, 2H), 3,02 – 2,89 (m, 6H).	0,005 9

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
30 4	4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,28 – 8,19 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 3,65 – 3,33 (m, 6H), 3,29 – 3,15 (m, 3H), 2,96 (d, J = 29,9 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	0,001 6
30 5	[2-fluor-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 – 8,26 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,22 (s, 1H), 3,09 – 3,00 (m, 2H), 2,94 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,06 – 1,65 (m, 5H).	0,003 0
30 6	[4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,29 – 8,20 (m, 2H), 8,12 – 8,06 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 3,63 – 3,34 (m, 4H), 3,30 (s, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,13 – 2,99 (m, 2H), 2,04 – 1,64 (m, 5H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	0,000 6

- 190 -

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
30 7	N-etil-4-(4-etil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,27 – 8,20 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,33 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,63 – 3,32 (m, 8H), 3,27 – 3,13 (m, 3H), 1,20 – 0,98 (m, 6H).	0,001 4
30 8	N-etil-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,32 – 8,25 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, J = 4,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 – 3,15 (m, 9H), 2,93 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,18 – 0,97 (m, 3H).	0,003 5
30 9	[5-etoxi-4-(4-etil-amino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-fenil]-morfolin-4-il-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,29 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,37 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,71 – 3,44 (m, 9H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	0,002 1

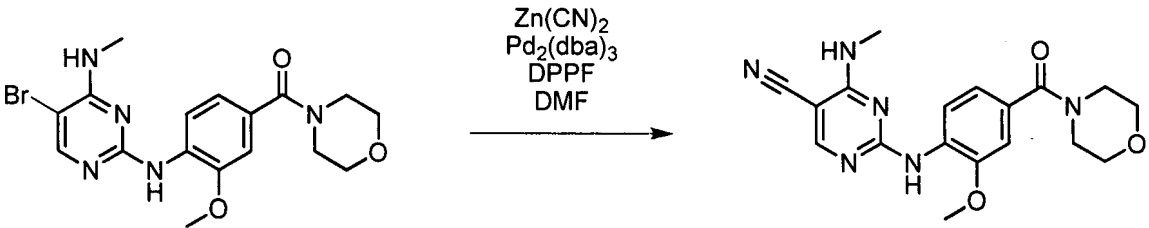
ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
31 0	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)-3-iso-propoxifenil)-(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,38 – 8,31 (m, 1H), 8,21 – 8,17 (s, 1H), 7,97 – 7,92 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,10 – 7,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,02 – 6,96 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 4,79 – 4,66 (m, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 4H), 3,57 – 3,41 (m, 6H), 1,35 – 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,21 – 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H).	0,004 5
31 1	(2-fluor-3-iso-propoxi-4-(4-(metil-amino)-5-(trifluor-metil)pirimidin-2-ilamino)fenil)-(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,22 – 8,20 (s, 1H), 8,20 – 8,14 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (M, 1H), 7,13 – 7,06 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 4,46 – 4,32 (m, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 4H), 3,57 – 3,51 (m, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 2,95 – 2,86 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,35 – 1,24 (d, J = 6,1 Hz, 6H).	0,206

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
31 2	(4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)-3-(trifluorometoxi)fenil)-(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 9,20 – 9,11 (s, 1H), 8,19 – 8,11 (s, 1H), 8,07 – 7,98 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 4H), 3,59 – 3,41 (m, 4H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 1,14 – 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	0,028
31 3	(2-fluor-3-isopropoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-il-amino)fenil)-(morfolino)-metanona		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 9,20 – 9,08 (s, 1H), 8,20 – 8,14 (s, 1H), 8,13 – 8,06 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 4H), 3,57 – 3,37 (m, 4H), 2,89 – 2,82 (d, J = 4,4 Hz, 3H).	0,206

Tabla 6

Ejemplo 11

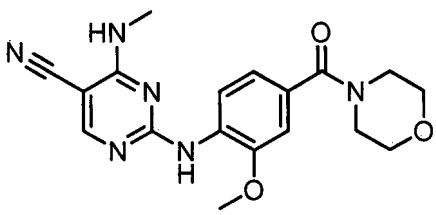
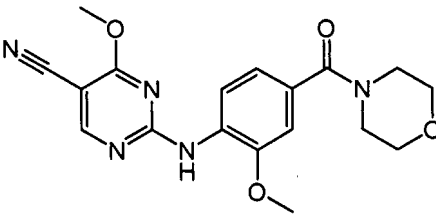
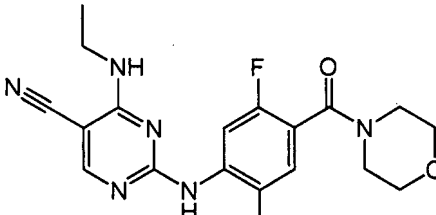
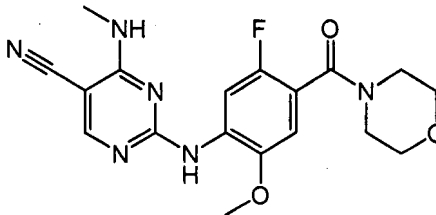
2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo

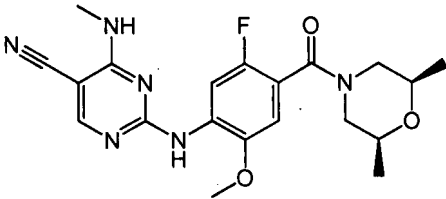
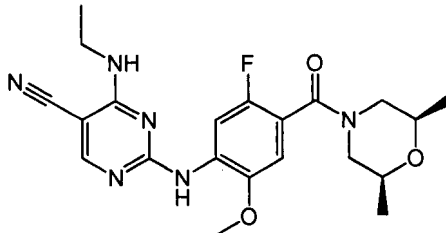
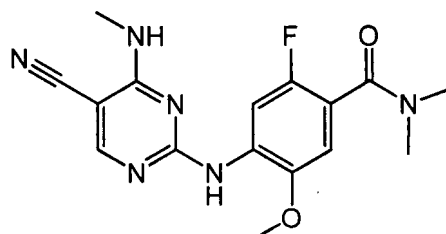


5

En un tubo de presión se agita a 105°C durante 18 horas una mezcla de la (4-(5-bromo-4-(metilamino)pirimidin-2-il-amino)-3-metoxifenil)(morfolino)metanona (80 mg, 0,19 mmoles), cianuro de cinc (50 mg, 0,42 mmoles), tris(di-

bencilidenoacetona)dipaladio (9 mg, 0,09 mmoles), DPPF (11 mg, 0,02 mmoles) y DMF (3 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Se purifica el producto en bruto por HPLC en fase inversa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (70 mg, 82%). Los compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento anterior se recogen en la siguiente tabla 7.

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
31 4	2-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenil-amino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,34 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,2, 1H), 7,81-7,70 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,5, 1H), 7,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,51 (s, 4H), 2,88 (d, J = 4,5, 3H)	0,002 4
31 5	4-metoxi-2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO): δ = 9,27 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,9, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,9, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,56 (m, 8H).	0,138
31 6	4-etilamino-2-[5-fluor-2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,96 – 7,90 (m, 1H), 7,04 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,70 – 3,49 (m, 8H), 3,48 – 3,38 (m, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 4H).	0,006 5
31 7	2-[5-fluor-2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-4-metil-amino-pirimidina-5-		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 6,2 Hz,	0,011 2

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
	carbonitrilo		1H), 3,88 (s, 4H), 3,69 – 3,50 (m, 8H), 2,91 (d, J = 4,5 Hz, 4H).	
31 8	2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluor-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,03 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,40 – 3,33 (m, J = 10,8 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 3,9 Hz, 3H), 2,81 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,46 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,20 – 0,95 (m, 6H).	0,036 8
31 9	2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluor-2-metoxi-fenilamino]-4-etilamino-pirimidina-5-carbonitrilo		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,98 – 7,90 (m, 1H), 7,03 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 2,81 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,49 – 2,42 (m, J = 12,0 Hz, 1H), 1,21 – 0,97 (m, 9H).	0,019 4
32 0	4-(5-ciano-4-metil-amino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida		RMN-H ¹ (400 MHz, DMSO) δ = 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,01 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,91	0,062 5

ej.	nombre	estructura	RMN-H ¹	K _i
			(d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,89 (s, 3H).	

Tabla 7

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

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula I y todos los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos aquí descritos. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos de la técnica o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o similares.

Se podrá apreciar que los compuestos de la fórmula general I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de regenerar "in vivo" al compuesto original.

Ensayos farmacológicos

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

Ejemplo 12

Ensayo de LRRK2 "in vitro" en el LabChip

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

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

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

Las condiciones aplicadas y los materiales empleados en el ensayo son los siguientes:

Condiciones finales de ensayo

- LRRK2 G2019S en 5 mM $MgCl_2$: 5,2 nM (Invitrogen lote nº 567054A)
- LRRK2 G2019S en 1 mM $MnCl_2$: 11 nM (Invitrogen lote nº 567054A)
- 25 LRRK2 de tipo salvaje en 5 mM $MgCl_2$: 15 nM (Invitrogen lote nº 500607F)
- LRRK2 I2020T en 5 mM $MgCl_2$: 25 nM (Invitrogen lote nº 43594)
- sustrato: 1 μM
- ATP: 130 μM

- 197 -

tiempo de reacción de la quinasa: 2 horas

temperatura: ambiente

volumen total: 20 μ l

ATPapp Kms:

5 G2019S en 5 mM $MgCl_2$: 130 μ M

G2019S en 1 mM $MnCl_2$: 1 μ M

tipo salvaje en 5 mM $MgCl_2$: 80 μ M

I2020T en 5 mM $MgCl_2$: 14 μ M

Materiales:

10 soporte sólido: placa de polipropileno negro de 384 hoyos y un volumen de 50 μ l
(MatriCal n° de cat. MP101-1-PP)

quinasa: LRRK2 G2019S (Invitrogen n° de cat. PV4882).

LRRK2 de tipo salvaje (Invitrogen n° de cat. PV4874).

sustrato: 5FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-CONH₂

15 placa sin fijación: placas de polipropileno transparente de 384 hoyos de fondo en
V (Greiner n° de cat. 781280).

ATP: 10 mM ATP (Cell Signaling n° de cat. 9804).

Triton X-100: Triton X-100.

Brij-35: Brij-35 (Pierce n° de cat. 20150).

20 reactivo de recubrimiento n° 3: reactivo de recubrimiento n° 3 (Caliper).

DMSO: DMSO (Sigma n° de cat. 34869-100ML).

tampón de reacción completo: H₂O/25 mM Tris, pH 8,0/5 mM $MgCl_2$ /2 mM

DTT/0,01% Triton X-100.

solución de paro: H₂O/100 mM HEPES, pH 7,2/0,015% Brij-35/0,2% reactivo de

25 recubrimiento n° 3/20 mM EDTA.

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

- 198 -

Preparación de la placa de compuesto

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

Preparación del ATP

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

Preparación total y en blanco

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

Procedimiento de ensayo

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

2 µl de compuesto + 23 µl de ATP;

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

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

- 199 -

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

5 Protocolo del LabChip 3000

El LabChip 3000 trabaja con arreglo al método "LRRK2 IC50" con los siguientes ajustes:

presión: -1,4 psi

voltaje posterior: -500 V

10 voltaje anterior: -2350 V

tiempo de absorción posterior del tampón de muestra: 75 segundos

tiempo de absorción posterior del tampón de colorante: 75 segundos

tiempo de retardo final: 200 segundos

Ejemplo 13

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

Se realiza este ensayo para determinar la potencia de un compuesto de inhibir la actividad de la LRRK2, para ello se determina la Ki-ap., la IC50 o los valores porcentuales de la inhibición. En placas negras de 384 hoyos poco profundos llamadas proxiplates F se incuban juntos la LRRK2, el anticuerpo Eu-anti-GST, el trazador de quinasa llamado Alexa Fluor® Kinase tracer 236 y el compuesto a ensayar.

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

Las condiciones aplicadas y los materiales empleados en el ensayo son los siguientes:

- 200 -

Condiciones finales de ensayo

GST-LRRK2 G2019S: 10 nM

anticuerpo Eu-anti-GST: 2nM

trazador de quinasa 236: 8,5 nM

5 tiempo de reacción de la quinasa: 1 hora

temperatura: ambiente

volumen total: 15 μ l

DMSO: 1%

Materiales

10 placas negras de 384 poco profundos del tipo proxiplates F de Perkin Elmer n° de cat. 6008260

quinasa: LRRK2 G2019S de Invitrogen n° de cat. PV4882 (lote 567054A).

anticuerpo anti-GST marcado con Eu de Invitrogen n° de cat. PV5594

trazador de quinasa del tipo Alexa Fluor® Kinase tracer 236 de Invitrogen n° de

15 cat. PV5592

TRIS-HCl de Sigma n° de cat. T3253

EGTA de Sigma n° de cat. E3889

Brij-35: Sigma n° de cat. B4184 (al 30% p/v)

DMSO: Sigma n° de cat. D8418

20 MgCl₂: Sigma n° de cat. M9272

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

Preparación de la placa del compuesto

Se diluyen los compuestos a ensayar en serie (patrón de 10 mM) 1:3,16

25 (20 μ l + 43,2 μ l) en 100% DMSO. Curva de 12 pt. Se diluye cada concentración 1:33,3 (3 μ l + 97 μ l) en el tampón de reacción. Se vierten 5 μ l en la placa de ensayo. Concentración final máxima del compuesto de ensayo: 100 μ M.

Preparación total y del blanco

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

Procedimiento de ensayo

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

Gestión de datos

- Se calcula el cociente: $(665/620) \times 10000$. Se restan los valores medios de fondo de todos los puntos de datos. Se calcula el % de control de cada valor del ensayo. Se traza una gráfica del % de control frente a la concentración de compuesto. Se calculan los valores K_i (ajuste de curva xfit - ecuación de Morrison).
- 15

Los resultados de K_i se expresan en µM. La ecuación de la K_i :

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

en la que $Et = 4 \text{ nM}$

- 20 k_d (trazador) = 8,5 nM

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

Ejemplo 14

Modelo animal de la enfermedad de Parkinson

- La enfermedad de Parkinson puede replicarse en ratones y primates mediante la administración de la 1-metil-4-fenil- tetrahidropiridina (MPTP), una neurotoxina dopaminérgica selectiva del cuerpo estriado negro que produce la pérdida la dopamina (DA) en los marcadores terminales de los nervios del cuerpo estriado. Se puede evaluar la eficacia de los compuestos de la invención en el trata-
- 25

miento de la enfermedad de Parkinson empleando la neurodegeneración inducida por la MPTP aplicando en general el método descrito por Saporito y col., J. Pharmacology, vol. 288, pp. 421-427, 1999.

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

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

La presente invención se describe con referencia a sus formas específicas
25 de ejecución, pero se da por supuesto para los expertos que se pueden introducir cambios y se pueden sustituir elementos por otros equivalentes sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, pueden introducirse muchas modificaciones para adaptar una situación, un material, un planteamiento de

cuestión, un proceso, un paso o varios pasos de un proceso concretos, al espíritu y alcance objetivos de la presente invención. Se da por supuesto que dichas modificaciones están incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la
10 administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de las preparaciones farmacéuticas. Como excipientes
15 pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc. Sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa, puede prescindir-
20 se del uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda.

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. agua, polioles, glicerina, aceites vegetales, etc. Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles similíquidos y líquidos, etc.

25 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias tera-

péuticamente valiosas.

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, de-
10 berá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, para el caso de la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 mg a 1000 mg de un compuesto de general formula I por persona adulta o la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en varias
15 subdosis y, además, el límite superior podrá rebasarse si se considera indicado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero sin limitarla a ellos, ya que sirven únicamente como ejemplos representativos de la misma. Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg, con preferencia de 1 a 100 mg de un compuesto de la fórmula I. Los ejemplos de
20 composiciones de la invención son:

Ejemplo A

Por el método habitual pueden fabricarse tabletas de la siguiente composición:

ingrediente	mg/tableta			
	5	25	100	500
compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60

celulosa microcristalina	30	30	30	450
estearato magnésico	1	1	1	1
total	167	167	167	831

Tabla 8: composición posible de tableta

Procedimiento de fabricación

- 5
1. Se mezclan los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.

2. Se secan los gránulos a 50°C.

3. Se pasan los gránulos por un molino adecuado.

4. Se añade el ingrediente 5 y se mezcla durante 3 minutos; se comprime en una prensa adecuada.

Ejemplo B-1

- 10
- Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

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

Tabla 9: composición posible de ingredientes de una cápsula

Procedimiento de fabricación

- 15
1. En un mezclador apropiado se mezclan los ingredientes 1, 2 y 3 durante 30 minutos.

2. Se añaden los ingredientes 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.

3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

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

Ejemplo B-2

Se fabrican cápsulas de gelatina blanda de la composición siguiente:

ingrediente	mg/cápsula
compuesto de la fórmula I	5
cera amarilla	8
aceite de soja hidrogenado	8
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
aceite de soja	110
total	165

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

10

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

Tabla 11: posible composición de cápsula de gelatina blanda

Procedimiento de fabricación

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

5 Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

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

Tabla 12: composición posible de supositorio

Procedimiento de fabricación

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

15 papel encerado o en láminas metálicas.

Ejemplo D

Se fabrican soluciones inyectables de la composición siguientes:

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

Tabla 13: posible composición de solución inyectable

Procedimiento de fabricación

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

5 Ejemplo E

Se fabrican bolsitas de la composición siguiente:

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

Tabla 14: posible composición de bolsitas

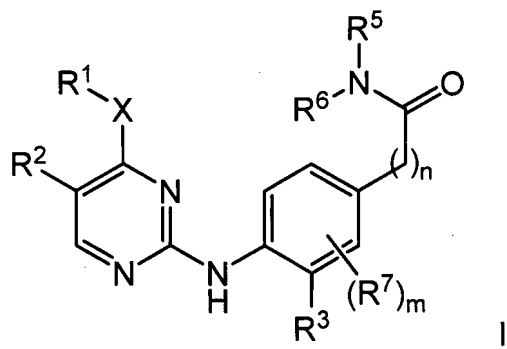
Procedimiento de fabricación

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

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5 en la que:

m es un número de 0 a 3;

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

R¹ es: alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-
10 alquilo C₁₋₆; hidroxialquenilo C₂₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; (alquilsulfonil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahydrofurano; tetrahydrofurano-alquilo C₁₋₆; tetrahydropirano; tetrahydropirano-alquilo C₁₋₆, oxetano; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

15 o R¹ y R^a junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de tres a seis eslabones, que puede incluir opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S y que está sustituido por oxo, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es: halógeno; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquinilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente
20 sustituida por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahydrofurano; tetrahydrofurano-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetano; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

- 210 -

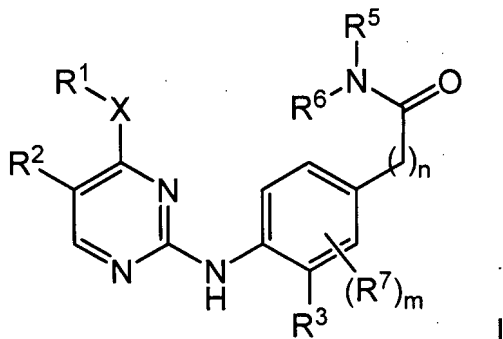
- R^3 es: $-OR^4$; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; tetrahydrofuranilo; tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetano-alquilo C_{1-6} ;
- 5 R^4 es: hidrógeno, alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} o halógeno; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} o halógeno; tetrahydrofuranilo; tetrahydrofuranil-alquilo C_{1-6} ; oxetanilo; u oxetano-alquilo C_{1-6} ;
- 10 R^5 es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;
- n es el número 0 ó 1;
- R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; aminoalquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; heterociclilo; o heterociclilalquilo C_{1-6} ; dichos cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , heterociclilo y
- 15 heterociclilalquilo C_{1-6} están en cada caso opcionalmente sustituidos por uno, dos, tres ó cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; halógeno; nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos
- 20 junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones;
- o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a siete eslabones, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y $S(O)_n$ y que está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o
- 25 cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; haloalcoxi C_{1-6} ; hidroxialquilo C_{1-6} ; halógeno, nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; (alquil C_{1-6})-heterociclilo, (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} y

- 211 -

heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones; y

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

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 2:



5

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

m es un número de 0 a 3;

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

10

R^1 es: alquilo C_{1-6} ; alquenilo C_{2-6} ; alquinilo C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; hidroxialquenilo C_{2-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; (alquilsulfonil C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; tetrahydrofurano; tetrahydrofurano-alquilo C_{1-6} ; oxetano; u oxetano-alquilo C_{1-6} ;

15

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

20

R^2 es: halógeno; alcoxi C_{1-6} ; ciano; alquinilo C_{2-6} ; alquenilo C_{2-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo

- 212 -

C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; acetilo; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

R³ es: -OR⁴; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción

5 cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

R⁴ es: alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o halógeno; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆ o

10 halógeno; tetrahidrofuranilo; tetrahidrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;

n es el número 0 ó 1;

R⁶ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; heterociclilo; o heterociclicil-alquilo C₁₋₆; dichos cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, heterociclilo y heterociclicil-alquilo C₁₋₆ están en cada caso opcionalmente sustituidos por uno,

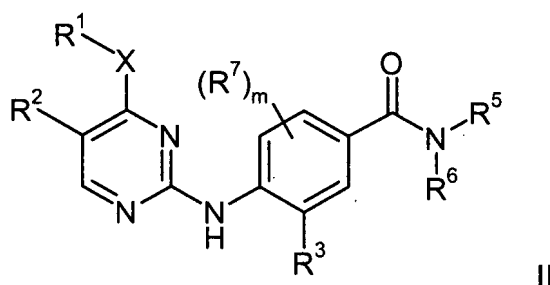
dos, tres ó cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; halógeno; 15 nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones;

o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 25 tres a siete eslabones, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S(O)_n y que está opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro grupos elegidos con independencia entre: alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; halógeno, nitrilo; (alquil C₁₋

- 213 -

6)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones; y R⁷ es: halógeno; alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; o halo-alcoxi C₁₋₆.

- 5 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, dicho compuesto es de la fórmula II:



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

- 10 m es un número de 0 a 3;
X es: -NR^a-; -O-; o -S(O)_n-, en la que n es un número de 0 a 2 y R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
R¹ es: alquilo C₁₋₆; alquenilo C₂₋₆; alquinilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquenilo C₂₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; (alquilsulfonil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆;
15 6; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahydrofuranilo; tetrahydrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;
R² es: halógeno; alcoxi C₁₋₆; ciano; alquinilo C₂₋₆; alquenilo C₂₋₆; halo-alquilo C₁₋₆;
20 halo-alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, cuya porción cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituida por alquilo C₁₋₆; tetrahydrofuranilo; tetrahydrofuranil-alquilo C₁₋₆; oxetanilo; u oxetano-alquilo C₁₋₆;

- R^3 es: $-OR^4$; halógeno; ciano; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofurano; tetrahidrofurano-alquilo C_{1-6} ; oxetano; u oxetano-alquilo C_{1-6} ;
- 5 R^4 es: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , cuya porción cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituida por alquilo C_{1-6} ; tetrahidrofurano; tetrahidrofurano-alquilo C_{1-6} ; oxetano; u oxetano-alquilo C_{1-6} ;
- R^5 es hidrógeno; o alquilo C_{1-6} ;
- 10 R^6 es hidrógeno; alquilo C_{1-6} ; (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; amino-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; heterociclilo; o heterociclilo-alquilo C_{1-6} ; dichos cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , heterociclilo y heterociclilo-alquilo C_{1-6} pueden estar en cada caso opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi
- 15 C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_{1-6} ; halógeno; nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones;
- o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de
- 20 tres a siete eslabones, que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y $S(O)_n$ y que está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con independencia entre: alquilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alcoxi C_{1-6} ; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_{1-6} ; halógeno, nitrilo; (alquil C_{1-6})-carbonilo; alquilsulfonilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo; amino; y heterociclilo; o dos de los grupos junto con los
- 25 átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones; y
- R^7 es: halógeno; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; o halo-alcoxi C_{1-6} .

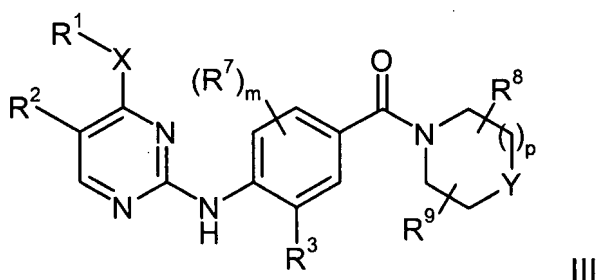
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que m es el número 0 ó 1.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que X es $-NR^a$ u $-O-$.
6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que X es $-NR^a$.
7. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^1 es alquilo C_{1-6} .
8. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^2 es: halógeno; halo-
5 alquilo C_{1-6} ; o ciano.
9. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^2 es: cloro, trifluormetilo o ciano.
10. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es: halógeno; u -
OR4.
- 10 11. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es: halógeno; alcoxi C_{1-6} ; o halo-alcoxi C_{1-6} .
12. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^3 es: metoxi; cloro; o flúor.
13. El compuesto de la reivindicación 3, en el que m es el número 1 y R^7
15 es halógeno o metoxi.
14. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de tres a seis eslabones que incluye opcionalmente un heteroátomo adicional elegido entre O, N y S y que está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres grupos elegidos con indepen-
20 dencia entre alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , hidroxí, hidroxí- alquilo C_{1-6} , halógeno, nitrilo, (alquil C_{1-6})-carbonilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-6})-carbonilo, amino y heterociclilo o dos de los grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.
- 25 15. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto morfolinilo, que está opcionalmente sustituido una o dos veces por grupos elegidos con independencia entre alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , hidroxí, hidroxí-

- 216 -

alquilo C₁₋₆, halógeno, nitrilo, (alquil C₁₋₆)-carbonilo, alquilsulfonilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo, amino y heterociclilo o los dos grupos junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones.

- 5 16. El compuesto de la reivindicación 3, dicho compuesto es de la fórmula
III



en la que:

p es un número de 0 a 2;

- 10 Y es: -O-; -S(O)_r; -NR¹⁰; o -CR¹¹R¹²- cuando p es el número 1 ó 2; e Y es -
CR¹¹R¹²- cuando p es el número 0;

R⁸ y R⁹ con independencia entre sí son hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halógeno; nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; o heterociclilo;

- 15 o R⁸ y R⁹ junto con los átomos, a los que están unidos, forman un anillo de cinco o seis eslabones;

R¹⁰ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; hidroxil-alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; hidroxil-alquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; heterociclilo; o heterociclil-alquilo C₁₋₆;

- 20 o uno de R⁸ y R⁹ junto con R¹⁰ y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones;

R¹¹ es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; o halógeno;

- 217 -

R¹² es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; halo-alcoxi C₁₋₆; hidroxí; hidroxí-alquilo C₁₋₆; halógeno; nitrilo; (alquil C₁₋₆)-carbonilo; alquilsulfonilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-carbonilo; amino; heterociclilo; o heterociclíl-alquilo C₁₋₆;

5 o R¹¹ y R¹² junto con el átomo al que están unidos pueden formar un anillo de 3 a seis eslabones, que incluye opcionalmente un heteroátomo elegido entre O, N y S;

o uno de R⁸ y R⁹ junto con R¹⁰ y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones;

10 o uno de R⁸ y R⁹ junto con R¹² y los átomos a los que están unidos forman un anillo de cinco o seis eslabones; y

m, n, X, R¹, R², R³ y R⁷ tienen los significados aquí definidos.

17. El compuesto de la reivindicación 3, en el que p es el número 1.

18. El compuesto de la reivindicación 3, en el que Y es -O-; -NR¹⁰; o -
15 CR¹¹R¹²-.

19. El compuesto de la reivindicación 3, en el que Y es -O-.

20. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 19, elegido entre el grupo formado por:

5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,

20 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-hidroxí-etil)-2-metoxi-benzamida,

5-cloro-N-ciclopropil-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluor-metil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,

((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)(2-fluor-5-metoxi-4-(4-(metil-amino)-5-

25 (trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)fenil)metanona,

(1S,4S)-2-oxa-5-azabíciclo[2.2.1]heptan-5-il(2-fluor-3-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il-amino)fenil)metanona,

- 218 -

- (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il(4-(4-(etil-amino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-3-metoxifenil)metanona,
 (2,6-dimetil-morfolin-4-il)-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona,
- 5 (2-etoxi-5-fluor-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 (2-fluor-3-isopropoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 (2-fluor-3-isopropoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
- 10 (2-fluor-5-metoxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
 (2-fluor-5-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-metoxipirrolidin-1-il)metanona,
- 15 (3-metoxi-4-(5-metoxi-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-fenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-3-metoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
- 20 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluormetoxi)fenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluormetoxi)fenil)(morfolino)metanona,
- 25 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-il-amino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,
 (4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxifenil)(morfolino)metanona,

- 219 -

- (4-(4-(etilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-5-fluor-2-metoxifenil)(morfolino)metanona,
- (4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)-3-(trifluormetoxi)fenil)(morfolino)metanona,
- 5 (4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)(3-(trifluormetil)pirrolidin-1-il)metanona,
- (4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-fenil)(morfolino)metanona,
- (4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-3-metil-fenil)(4-idroxi piperidin-1-il)metanona,
- 10 (4-(5-cloro-4-(piperidin-1-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil)(morfolino)metanona,
- (4-(5-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil)(morfolino)metanona,
- (4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxifenil)-(pirrolidin-1-il)metanona,
- (4-(5-ciclopropil-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil)(morfolino)metanona,
- (4-{5-cloro-4-[(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-fenil)-
- 15 morfolin-4-il-metanona,
- (4-{5-cloro-4-[(tetrahidro-furan-3-ilmetil)-amino]-pirimidin-2-ilamino}-3-metoxi-fenil)-morfolin-4-il-metanona,
- (4-dimetilamino-piperidin-1-il)-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-metanona,
- 20 (4-tert-butil-piperidin-1-il)-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-metanona,
- (5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona,
- (5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(3-
- 25 metoxipirrolidin-1-il)metanona,
- (5-cloro-4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxifenil)(morfolino)metanona,

- 220 -

- (5-fluor-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,
[2-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
5 [2-cloro-5-metoxi-4-(4-metoxi-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[2-cloro-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[2-fluor-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-
10 4-il-metanona,
[2-fluor-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[2-fluor-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
15 [3-(2-fluor-etoxi)-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[3-bromo-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[3-bromo-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
20 [3-cloro-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[3-cloro-4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[3-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
[3-ciclobutoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-
25 metanona,
[3-ciclobutilmetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- 221 -

- [3-ciclopropil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-ciclopropilmetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 5 [3-etoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-isopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metoxi-5-prop-1-inil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-
- 10 metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metoxi-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-prop-1-inil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 15 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(2-oxa-5-aza-
- 20 biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 25 [3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
- [3-metoxi-4-(4-pirrolidin-1-il-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- 222 -

- [4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoksi-fenil]-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 5 [4-(5-bromo-4-etoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-isopropoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-2-cloro-5-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 10 [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclobutoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropoksi-fenil]-morfolin-4-il-
- 15 metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-etoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-((R)-2,2-di-deutero-3-
- 20 metil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-((S)-2,2-di-deutero-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidin-1-il)-metanona,
- 25 [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona,

- 223 -

- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-
- 5 metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-idroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 10 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-ciclobutil-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-
- 15 il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((R)-3-idroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-oxetan-3-il-piperazin-1-il)-metanona,
- 20 [4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-5-cloro-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-ciclobutilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-ciclohexilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-
- 25 metanona,
- [4-(5-cloro-4-ciclopentilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-etoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- [4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-isobutilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-
- 5 metanona,
- [4-(5-cloro-4-isopropoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-isopropilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-
- 10 metanona,
- [4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-(2,2,2-tri-fluor-etoxi)-fenil]-morfolin-
- 15 4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclobutoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 20 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopentil-oxi-fenil]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopentil-oxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-
- 25 metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-ciclopropil-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- 225 -

- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluor-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-difluor-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- 5 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-etoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-hidroxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-isopropoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 10 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(octahidro-pirido[1,2-
- 15 a]pirazin-2-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-dimetil-piperidin-1-il)-metanona,
- 20 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piperidin-1-il]-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-hidroxi-pirrolidin-1-
- 25 il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona,

- 226 -

- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperidin-1-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
- 5 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-metil-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
- 10 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-fluor-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-metoxi-piperidin-1-il)-metanona,
- 15 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-etil-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluormetil-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- 20 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-metanona,
- 25 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,

- 227 -

- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-trifluormetil-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 5 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(2,2,2-trifluor-etil)-piperazin-1-il]-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-metil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
- 10 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2,2-dietil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-idroksimetil-morfolin-4-il)-metanona,
- 15 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-isobutil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-idroksimetil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
- 20 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-isopropil-piperazin-1-il)-metanona,
- 25 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-metanona,

- 228 -

- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il)-metanona,
- 5 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-((R)-3-metil-morfolin-4-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-
- 10 ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3-morfolin-4-il-azetidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona,
- 15 [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(4-piperidin-4-il-
- 20 piperazin-1-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-il)-metanona,
- [4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-trifluor-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 25 [4-(5-cloro-4-propoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-cloro-4-propilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-ciclobutil-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- 229 -

- [4-(5-ciclobutil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 5 [4-(5-ciclopropil-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-fluor-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-fluor-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- 10 [4-(5-yodo-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-(5-yodo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [4-[5-cloro-4-(2-metoksi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-(2,2,2-trifluor-etoksi)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 15 [5-cloro-2-etoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
- [5-cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-(2,6-
- 20 dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
- [5-cloro-2-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- 25 [5-cloro-4-(5-cloro-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metoksi-pirimidin-2-ilamino)-2-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- 230 -

- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-metanona,
- 5 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-piperazin-1-il-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4-dimetilamino-piperidin-1-il)-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(3-idroxi-pirrolidin-1-il)-metanona,
- 10 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-1-il-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(4-idroxi-piperidin-1-il)-metanona,
- 15 [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(2-idroxi-metil-morfolin-4-il)-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-[1,4]oxazepan-4-il-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-((2R,6S)-2,6-
- 20 dimetil-morfolin-4-il)-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-(3-idroxi-azetidin-1-il)-metanona,
- [5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-((3R,5S)-dimetil-piperazin-1-il)-metanona,
- 25 [5-etoxi-2-fluor-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
- [5-etoxi-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

- 231 -

- {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-2-fluor-5-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 5 {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-etoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-isopropoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-bromo-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-
- 10 metanona,
- {4-[5-cloro-4-(1-metil-ciclobutilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2,2,2-trifluor-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 15 {4-[5-cloro-4-(2,2-difluor-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-ciclopropil-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-metanosulfonil-etilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-
- 20 morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-3-ciclo-butoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 25 {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-ciclobutoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,

- 232 -

- {4-[5-cloro-4-(2-metoxi-propilamino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(ciclobutilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 5 {4-[5-cloro-4-(ciclopentilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-2-ilamino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(tetrahidro-furan-3-ilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-
- 10 morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(tetrahidro-piran-3-ilamino)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- {4-[5-cloro-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-pirimidin-2-il-amino]-3-metoxi-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 15 1-(4-(5-bromo-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil)piperidina-4-carbonitrilo,
- 1-[2-fluor-5-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
- 1-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidina-
- 20 4-carbonitrilo,
- 1-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
- 1-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,
- 25 1-[5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-pirrolidina-3-carbonitrilo,
- 1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzoil]-piperidina-4-carbonitrilo,

- 233 -

- 1-[5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzoil]-
pirrolidina-3-carbonitrilo,
- 1-{2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidin-5-il}-
etanona,
- 5 1-{4-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzoil]-piperazin-1-il}-
etanona,
- 2-(2-metoxi-4-(2,2,6,6-tetrafluormorfolina-4-carbonil)fenil-amino)-4-
(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-
10 carbonitrilo,
- 2-(4-((3S,4S)-3,4-difluorpirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino)-4-
(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-(4-(4,4-difluorpiperidina-1-carbonil)-2-metoxifenilamino)-4-
(metilamino)pirimidina-5-carbonitrilo,
- 15 2-[2,5-dimetoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-1-morfolin-
4-il-etanona,
- 2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-
carbonitrilo,
- 2-[2-metoxi-4-(piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-
20 carbonitrilo,
- 2-[2-metoxi-4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-
carbonitrilo,
- 2-[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-1-morfolin-4-
il-etanona,
- 25 2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluor-2-metoxi-fenilamino]-4-
metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-5-fluor-2-metoxi-fenilamino]-4-
etilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,

- 234 -

- 2-[4-((R)-3-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[4-((S)-3-fluor-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 5 2-[4-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[4-(3,3-difluor-pirrolidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenil-amino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 10 2-[4-(3-fluor-azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[4-(5-bromo-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
- 2-[4-(5-bromo-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
- 2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-
- 15 etanona,
- 2-[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
- 2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2,5-dimetoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona,
- 2-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-1-morfolin-4-il-
- 20 etanona,
- 2-[4-(azetidina-1-carbonil)-2-metoxi-fenilamino]-4-metil-amino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 2-[5-fluor-2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metilamino-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 25 2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 2-fluor-5-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,

- 2-fluor-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-metoksi-N-metil-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)pirimidin-2-ilamino)benzamida,
3-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-N-oxetan-3-il-benzamida,
5 3-metoksi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,
3-metoksi-N-(2-metoksi-etil)-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
3-metoksi-N-(2-metoksi-etil)-N-metil-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-
10 ilamino)-benzamida,
4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoksi-N-(2-metoksi-etil)-N-metil-benzamida,
4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,
15 4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-N-(2-metoksi-etil)-N-metil-benzamida,
4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-ilamino)-N,N,3-trimetil-benzamida,
4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-benzamida,
4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-N-(tetrahidro-piran-3-il)-
20 benzamida,
4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-N,N-dimetil-benzamida,
4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-N-metil-benzamida,
4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoksi-N-oxetan-3-il-benzamida,
4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-3-metoksi-benzamida,
25 4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoksi-benzamida,
4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoksi-benzamida,
4-(5-ciano-4-etilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoksi-N,N-dimetil-benzamida,

- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-N-metil-benzamida,
- 5 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2,2-difluor-etil)-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N,N-dietil-3-metoxi-benzamida,
- 10 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-metil-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-3-metoxi-N-metil-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-etil-N-iso-propil-3-metoxi-
- 15 benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-benzamida,
- 4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-isopropil-3-metoxi-N-metil-benzamida,
- 4-etilamino-2-[5-fluor-2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidina-5-
- 20 carbonitrilo,
- 4-metoxi-2-[2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo,
- 5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,
- 5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-N-oxetan-3-il-
- 25 benzamida,
- 5-cloro-2-metoxi-N,N-dimetil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,

- 5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metoxipirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-metilbenzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N,N-dimetil-
- 5 benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-metil-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-oxetan-3-il-
- 10 benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida,
- 15 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-N-(1-metil-ciclobutil)-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-idroxi-2-metil-propil)-2-
- 20 metoxi-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-idroxi-etil)-2-metoxi-N-metil-benzamida,
- 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-(2-idroxi-propil)-2-metoxi-benzamida,
- 25 5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-N-ciclopropil-2-metoxi-benzamida,
- 5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,

- 238 -

- 5-cloro-N-(1-ciano-ciclopropil)-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-4-(4-metil-amino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 5 5-cloro-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 5-cloro-N-ciclopropil-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
- azetidin-1-il-[4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-metanona,
- 10 N-(3,3-difluor-ciclobutil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- N-(3-aminopropil)-4-(5-cloro-4-(metilamino)pirimidin-2-il-amino)-3-metoxibenzamida,
- N-(3-amino-propil)-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-il-amino)-3-metoxi-
- 15 benzamida,
- N-(3-amino-propil)-5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,
- N-(4,4-difluor-ciclohexil)-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-tri-fluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 20 N,N-dietil-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- N-etil-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- N-etil-3-metoxi-N-metil-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-benzamida,
- 25 N-etil-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-N-(2-metoxi-etil)-benzamida,
- N-tert-butil-4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida y

- 239 -

N-tert-butil-5-cloro-4-(5-cloro-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-benzamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

21. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20,

5 elegido entre el grupo formado por:

[3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-il-amino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

(5-cloro-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(perdeuteromorfolino)metanona,

10 (5-fluor-2-metoxi-4-(4-(metilamino)-5-(trifluormetil)-pirimidin-2-ilamino)fenil)(morfolino)metanona,

[2-fluor-3-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

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

15 [3-isopropoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

[4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-fluor-5-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

[4-(5-cloro-4-metoxi-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

20 [5-cloro-2-metoxi-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

[5-cloro-4-(4-etilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

25 [5-etoxi-2-fluor-4-(4-metilamino-5-trifluormetil-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona,

2-(2-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-4-(metil-amino)pirimidina-5-carbonitrilo y

N-tert-butil-4-(5-ciano-4-metilamino-pirimidin-2-ilamino)-3-metoxi-benzamida,

- 240 -

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. Una composición que contiene:

(a) un vehículo farmacéuticamente aceptable y

(b) un compuesto de la reivindicación 1.

5 23. Un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

24. Un método para tratar la enfermedad de Parkinson, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

10 25. Uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la enfermedad de Parkinson.

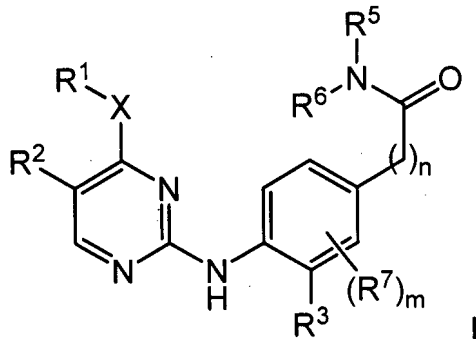
26. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1-21 para el uso de sustancia terapéuticamente activa destinada al tratamiento terapéutico y/o
15 profiláctico de la enfermedad de Parkinson.

27. La invención tal como se ha descrito.

DERIVADOS DE AMINOPYRIMIDINA COMO MODULADORES DE LA LRRK2

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Compuestos de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
 en la que m, n, X, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados ya definidos an-
 tes. Se describen también método para la obtención de estos compuestos y para
 10 el uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades asociadas con el
 receptor de la LRRK2, por ejemplo la enfermedad de Parkinson.

SECTOR: Industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen com-
 15 puestos orgánicos activos de compuestos heterocíclicos que contienen tres o más
 heteroanillos en los cuales el único heteroátomo es un átomo de nitrógeno.

LLOREDA & CIA. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5 - 83 PISO 50.

APARTADO AEREO 12304

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT/EP2011/059009

ARTE FINAL (2)

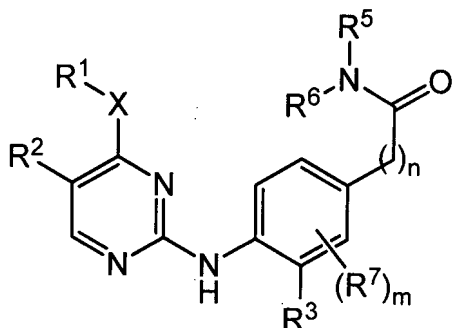
244

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 403/14	
(22) Fecha de solicitud: 23-10-12		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/351,530	04-06-10	US
	61/482,455	04-05-11	US
		(72) Inventor(es): BAKER-GLENN, Charles; BURDICK, Daniel Jon; CHAMBERS, Mark; CHAN, Bryan K.; CHEN, Huifen; ESTRADA, Anthony; GUNZNER, Janet L.; SHORE, Daniel; SWEENEY, Zachary Kevin; WANG, Shumei y ZHAO, Guiling.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 04-01-13	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 08-12-11	
	Fecha de presentación de la solicitud: 01-06-11	No. publicación: WO 2011/151360 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2011/059009		
(54) Título: "DERIVADOS DE AMINOPYRIMIDINA COMO MODULADORES DE LA LRRK2"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Compuestos de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que m, n, X, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados ya definidos antes. Se describen también método para la obtención de estos compuestos y para el uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor de la LRRK2, por ejemplo la enfermedad de Parkinson.

Sector: Industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen compuestos orgánicos activos de compuestos heterocíclicos que contienen tres o más heteroanillos en los cuales el único heteroátomo es un átomo de nitrógeno.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 23-10-12	
(51) Clasificación Internacional: C07D 403/14			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): BAKER-GLENN, Charles; BURDICK, Daniel Jon; CHAMBERS, Mark; CHAN, Bryan K.; CHEN, Huifen; ESTRADA, Anthony; GUNZNER, Janet L.; SHORE, Daniel; SWEENEY, Zachary Kevin; WANG, Shumei y ZHAO, Guiling.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/351,530	04-06-10	US
	61/482,455	04-05-11	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-01-13		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 08-12-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 01-06-11		No. publicación: WO 2011/151360 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2011/059009			
(54) Título: DERIVADOS DE AMINOPYRIMIDINA COMO MODULADORES DE LA LRRK2.			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION

PCT

X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 403/14

(22) Fecha de solicitud: 23-10-12

(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): BAKER-GLENN, Charles; BURDICK, Daniel Jon; CHAMBERS, Mark; CHAN, Bryan K.; CHEN, Huifen; ESTRADA, Anthony; GUNZNER, Janet L.; SHORE, Daniel; SWEENEY, Zachary Kevin; WANG, Shumei y ZHAO, Guiling.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32) Fecha

(33) Pais

61/351,530

04-06-10

US

61/482,455

04-05-11

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-01-13

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 01-06-11

No. de solicitud: PCT/EP2011/059009

(87) Publicación internacional:

Fecha: 08-12-11

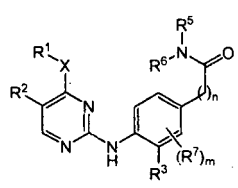
No. Publicación: WO 2011/151360 A1

(54) Título: DERIVADOS DE AMINOPIRIMIDINA COMO MODULADORES DE LA LRRK2.

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Compuestos de la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que m, n, X, R1, R2, R3, R5, R6 y R7 tienen los significados ya definidos antes. Se describen también método para la obtención de estos compuestos y para el uso de dichos compuestos en el tratamiento de enfermedades asociadas con el receptor de la LRRK2, por ejemplo la enfermedad de Parkinson.

Sector: Industria farmacéutica, composiciones médicas que contienen compuestos orgánicos activos de compuestos heterocíclicos que contienen tres o más heteroanillos en los cuales el único heteroátomo es un átomo de nitrógeno.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2011 (08.12.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/151360 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)
C07D 473/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/059009

(22) International Filing Date:
1 June 2011 (01.06.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/351,530 4 June 2010 (04.06.2010) US
61/482,455 4 May 2011 (04.05.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BAKER-GLENN, Charles [GB/GB]; c/o BioFocus, Chesterford Research Park, Saffron Walden Essex CB10 1 XL (GB). BURDICK, Daniel Jon [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US). CHAMBERS, Mark [GB/GB]; c/o BioFocus, Chesterford Research Park, Saffron Walden Essex CB10 1XL (GB). CHAN, Bryan K. [CA/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US). CHEN, Huifen [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US). ESTRADA, Anthony [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US).

GUNZNER, Janet L. [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US). SHORE, Daniel [CA/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US). SWEENEY, Zachary Kevin [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US). WANG, Shumei [CA/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US). ZHAO, Guiling [US/US]; c/o Genentech, Inc., 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080 (US).

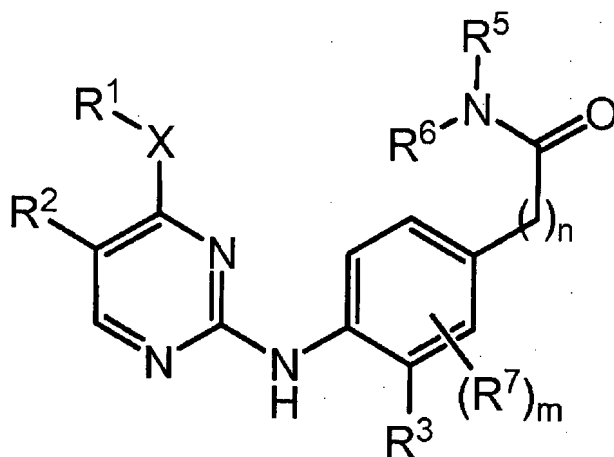
(74) Agent: MUELLER-AFRAZ, Simona; F. Hoffmann-la Roche Ag, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: AMINOPYRIMIDINE DERIVATIVES AS LRRK2 MODULATORS



(I)

(57) Abstract: Compounds of the formula I: or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein m, n, X, R¹, R², R³, R⁵, R⁶ and R⁷ are as defined herein. Also disclosed are methods of making the compounds and using the compounds for treatment of diseases associated with LRRK2 receptor, such as Parkinson's disease.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 27329 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2011/059009	International filing date (day/month/year) 01/06/2011	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/06/2010
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
 b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/059009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/14 C07D473/16 A61K31/52 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/032997 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [US]; B0) 24 April 2003 (2003-04-24) claim 1; compound all -----	1-19,22, 23
X	EP 1 598 343 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 23 November 2005 (2005-11-23) claims 1-13; compound all -----	1-19,22, 23
X	WO 2008/129380 A1 (PFIZER PROD INC [US]; LUZZIO MICHAEL JOSEPH [US]; AUTRY CHRISTOPHER LO) 30 October 2008 (2008-10-30) claim 1 and 12; compounds 1-415 ----- -/--	1-19,22, 23
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 September 2011		Date of mailing of the international search report 16/09/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bareyt, Sébastien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/059009

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/071535 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; SAPOUNTZIS IOANNIS [DE]; BRAUNGER JUERG) 11 June 2009 (2009-06-11) claim 1; compounds 1-220 -----	1-19,22, 23
X	WO 2009/158348 A1 (EDISON PHARMACEUTICALS INC [US]; HINMAN ANDREW W [US]; JANKOWSKI ORION) 30 December 2009 (2009-12-30) paragraph [0174]; claim 8 -----	1-19,22, 23
X	WO 2010/055117 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; SAPOUNTZIS IOANNIS [DE]; BETZEMEIER BOD) 20 May 2010 (2010-05-20) claim 1 -----	1-19,22, 23
X	WO 2010/058030 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; STADTMUELLER HEINZ [DE]; BETZEMEIER BOD) 27 May 2010 (2010-05-27) claim 1; compound all -----	1-19,22, 23
X,P	WO 2010/106097 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; SAPOUNTZIS IOANNIS [DE]; KUHN DANIEL [D] 23 September 2010 (2010-09-23) claim 1 -----	1-23
X,P	WO 2010/129053 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; GRAY NATHANAEL S [US]; JANNE PASI [U] 11 November 2010 (2010-11-11) claim 1; compound all -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/059009

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03032997	A1	24-04-2003	AT 407678 T 15-09-2008
		CA 2463989 A1	24-04-2003
		DK 1438053 T3	08-12-2008
		EP 1438053 A1	21-07-2004
		EP 2090571 A1	19-08-2009
		EP 2332924 A1	15-06-2011
		ES 2314106 T3	16-03-2009
		JP 4460292 B2	12-05-2010
		JP 2005509624 A	14-04-2005
		PT 1438053 E	25-09-2008
		UY 27487 A1	30-05-2003
EP 1598343	A1	23-11-2005	AR 049104 A1 28-06-2006
		CA 2565568 A1	01-12-2005
		EP 1751118 A1	14-02-2007
		WO 2005113515 A1	01-12-2005
		JP 2008505855 A	28-02-2008
		US 2005261295 A1	24-11-2005
WO 2008129380	A1	30-10-2008	AR 066125 A1 22-07-2009
		AU 2008240359 A1	30-10-2008
		CA 2684447 A1	30-10-2008
		CL 10762008 A1	24-10-2008
		CN 101678215 A	24-03-2010
		CO 6260093 A2	22-03-2011
		EA 200901250 A1	30-04-2010
		EC SP099694 A	30-11-2009
		EP 2146779 A1	27-01-2010
		JP 2010524914 A	22-07-2010
		KR 20090130248 A	21-12-2009
		MA 31319 B1	01-04-2010
		PA 8777101 A1	19-11-2008
		PE 04342009 A1	13-04-2009
		US 2009054395 A1	26-02-2009
		US 2011166120 A1	07-07-2011
		UY 31026 A1	28-11-2008
WO 2009071535	A1	11-06-2009	CA 2707653 A1 11-06-2009
		EP 2231620 A1	29-09-2010
		JP 2011505407 A	24-02-2011
		US 2010305099 A1	02-12-2010
WO 2009158348	A1	30-12-2009	CA 2729227 A1 30-12-2009
		EP 2303824 A1	06-04-2011
WO 2010055117	A1	20-05-2010	AR 074127 A1 22-12-2010
WO 2010055117	A1		CA 2743073 A1 20-05-2010
		UY 32240 A	30-06-2010
WO 2010058030	A1	27-05-2010	AR 074209 A1 29-12-2010
WO 2010106097	A1	23-09-2010	US 2011071158 A1 24-03-2011
		UY 32494 A	29-10-2010
WO 2010129053	A2	11-11-2010	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

4.4.12 bs

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

27329

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2011/059009

International filing date (day/month/year)
01.06.2011

Priority date (day/month/year)
04.06.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D403/14 C07D473/16 A61K31/52

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bareyt, Sébastien
Telephone No. +49 89 2399-5828



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2011/059009

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/EP2011/059009

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>20, 21, 24-27</u>
	No: Claims	<u>1-19, 22, 23</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>20, 21, 24-27</u>
	No: Claims	<u>1-19, 22, 23</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-27</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanationssee separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2011/059009

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 03/032997 A1 (BOEHRINGER ING PHARMA [DE]) 24 April 2003
- D2 EP 1 598 343 A1 (BOEHRINGER ING INT [DE]) 23 November 2005
- D3 WO 2008/129380 A1 (PFIZER PROD INC [US]) 30 October 2008
- D4 WO 2009/071535 A1 (BOEHRINGER ING INT [DE]) 11 June 2009
- D5 WO 2009/158348 A1 (EDISON PHARMA INC [US]) 30 December 2009
- D6 WO 2010/055117 A1 (BOEHRINGER ING INT [DE]) 20 May 2010
- D7 WO 2010/058030 A1 (BOEHRINGER ING INT [DE]) 27 May 2010
- D8 WO 2010/106097 A1 (BOEHRINGER ING INT [DE]) 23 September 2010
- D9 WO 2010/129053 A2 (DANA FARBER CII [US]) 11 November 2010

Re Item V

1 Medical Treatment

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment (see claim 24), but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2 Novelty (Article 33(2) PCT)

D1-D4, D6 and D7 generally discloses compounds which formulae overlap with the definition of the present claims. Since said documents also discloses preferred compounds (refs) which fall within this overlap, no novel selection can be acknowledge and the whole generic overlap should be removed from the present application. The overlap should therefore be removed or, alternatively, technical (structural) features from dependent claims which could provide a novel technical teaching in the above mentioned sense should be incorporated into claim 1. The relevant passages are mentioned in the search report. None of these documents mentions the use of said compounds as LRRK2 modulators or for the treatment of Parkinson's disease.

D5 disclose LRRK2 modulators which differ from those presently claimed at least in the absence of the $C_6R^3R^7_mH_{3-m}(CH_2)_nCONR^5R^6$ moiety.

None of the present claims 1-19, 22 and 23 can therefore be considered novel.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2011/059009

3 Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The following statement is limited to the novel subject matter (once the accidental overlapping disclosure has been removed).

D5, which is considered to represent the most relevant state of the art regarding claims 20, 21, 24-26 and the part of claims 1-19, 22 and 23 which is novel, disclose LRRK2 modulators which differ from those presently claimed at least in the absence of the $C_6R^3R^7_mH_{3-m}(CH_2)_nCONR^5R^6$ moiety.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as providing alternative LRRK2 modulators. In view of the biological data of the pages 77-151 of the present description, the problem seems to be solved. Moreover, the breadth of the claims is considered to represent a reasonable generalisation of the disclosed examples.

In the field of drug design, any structural modification of a pharmacologically active compound is, in the absence of an established correlation between structural features and activity, expected a priori to disturb the pharmacological activity profile of the initial structure. There is no indication or suggestion that the modification of the compounds of D5 would maintain or improve the LRRK2 modulating activity. The addition of the $C_6R^3R^7_mH_{3-m}(CH_2)_nCONR^5R^6$ moiety is nowhere to be suggested either.

An inventive step can therefore be acknowledged for the subject-matter of present claims 20, 21 and 24-26.

Re Item VI

D8 and D9 could become relevant to the question of novelty in a later stage of the procedure. D9 could also become relevant to the question of inventive step if the validity of the priority dates presently claimed was not acknowledged.

Re Item VIII

Claim 27 relies on references to the description in respect to all their technical features (a so - called omnibus claim) and does not meet the requirements of Article 6 PCT.

The term tetrahydropuranyl used in claim 1, does not have any universally accepted meaning of these terms by the IUPAC. Therefore, claim 1 does not meet the requirements of clarity of Article 6 PCT.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-09-08-517
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

LINDA PHILLIPS
Comisión # 1497764
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008

Estado de California
Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Linda Phillips
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda Phillips, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 16 de febrero de 2005
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 227768

TRADUCTORA OFICIAL
2177/89 MINJUSTICIA
[Signature]
ATA ESCOBAR DETAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Norfa
095249
Sebastian
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR -3 A 9 17
uas
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California

10. Firma: (ilegible)
Kevin Shelley
Secretario de Estado
Por: (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 2 de marzo de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Los abajo firmados,

Cytokinetics, Inc.

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de America.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDADA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado 23 Diciembre, 2004.

The undersigned,

Cytokinetics, Inc.

A Corporate organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America.
domiciled at

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDADA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDADA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDADA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

Date:

Jay K. Tranterman
12/23/2004

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

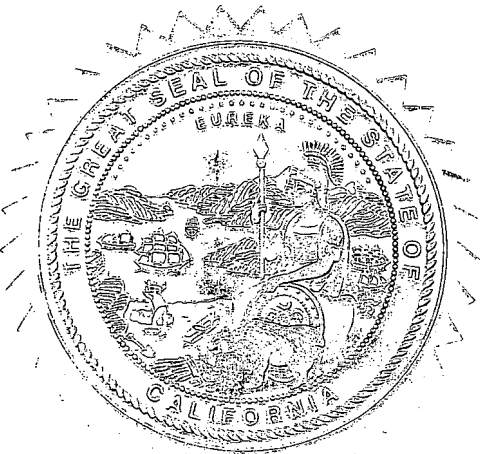
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Linda Phillips*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Linda Phillips, Notary Public,
State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 16th day of February 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 227768*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY _____

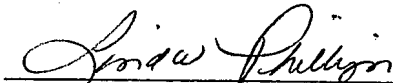
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

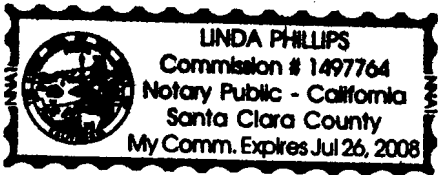
Estados Unidos de América
Estado de California {ss
Condado de San Mateo
Hoy 23 de Diciembre de 2004, compareció
Jay K. Trautman, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vice Presidente de Tecnología
de Cytokinetics Inc.
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
South Sn. FranCondado de San Mateo,
Estado de California, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
California, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Dover
Estado de Delaware, con fecha 5 Agosto, 1997
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of California {ss
County of San Mateo
On this 23 day of December, 2004,
personally came Jay K. Trautman
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the Vice
President, Technology of Cytokinetics,
Inc., the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Delaware, United States
of America, domiciled at the City of South San Francisco
County of San Mateo, State of California,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of California, United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Dover, State of Delaware, under date of
August 5, 1997, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.


Linda Phillips, Notary Public



DATE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0090309

Bogotá D.C., Septiembre 03 de 2012 - 16:49:48

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230661	03/09/2012	17.637.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-188550- -00000-0000

Fecha: 2012-10-23 16:22:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 264

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 3 de 2012 - 16:50:15

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO L

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	