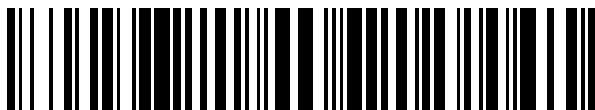




OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 880 622**

⑮ Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 27/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2011 PCT/US2011/045609**
⑦ Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12015972**
⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2011 E 11745858 (8)**
⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021 EP 2598500**

⑮ Título: **Composiciones y procedimientos para la inhibición de la ruta de JAK**

⑩ Prioridad:

28.07.2010 US 368570 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2021

⑯ Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 Veterans Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

⑯ Inventor/es:

LI, HUI;
HECKRODT, THILO, J.;
CHEN, YAN;
MCMURTRIE, DARREN, JOHN;
TAYLOR, VANESSA;
SINGH, RAJINDER;
DING, PINGYU y
YEN, ROSE

⑯ Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 880 622 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y procedimientos para la inhibición de la ruta de JAK

5 Campo

La presente divulgación se refiere a compuestos y procedimientos para su uso en la modulación de la ruta de JAK, la inhibición de una o más cinasas JAK y en el tratamiento de afecciones en las que la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de las cinasas JAK, particularmente JAK3, es terapéuticamente útil.

10 10 Antecedentes

Las cinasas Janus (o JAK) son una familia de proteínas tirosina cinasas citoplasmáticas que incluyen JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Cada una de las cinasas JAK es selectiva para los receptores de determinadas citocinas, aunque múltiples cinasas JAK pueden estar afectadas por rutas de señalización o citocinas particulares. Los estudios sugieren que JAK3 se asocia con la cadena gamma común (γ_c) de los diversos receptores de citocina. En particular, JAK3 se une selectivamente a receptores y es parte de la ruta de señalización de citocina para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. La cinasa JAK1 interacciona con, entre otros, los receptores para citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-21, mientras que JAK2 interacciona con, entre otros, los receptores para IL-9 y TNF- α . Tras la unión de determinadas citocinas a sus receptores (por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21), se produce la oligomerización del receptor, dando como resultado que las colas citoplasmáticas de cinasas JAK asociadas se acerquen y facilitando la transfosforilación de residuos de tirosina en la cinasa JAK. Esta transfosforilación da como resultado la activación de la cinasa JAK.

25 Las cinasas JAK fosforiladas se unen a diversas proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT). Estas proteínas STAT, que son proteínas de unión a ADN activadas mediante fosforilación de residuos de tirosina, operan tanto como moléculas de señalización como como factores de transcripción y en última instancia se unen a secuencias de ADN específicas presentes en los promotores de los genes que responden a citocina (Leonard et al., (2000), *J. Allergy Clin. Immunol.* 105:877-888). La señalización de JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anómalas tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo de trasplante (aloinjerto), artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en tumores malignos sólidos y hematológicos tales como leucemia y linfomas. Para una revisión de la intervención farmacéutica de la ruta de JAK/STAT véase Frank, (1999), *Mol. Med.* 5:432:456 y Seidel et al., (2000), *Oncogene* 19: 2645-2656.

35 En particular, JAK3 se ha implicado en una diversidad de procesos biológicos. Por ejemplo, se ha demostrado que la proliferación y la supervivencia de mastocitos murinos inducidos mediante IL-4 e IL-9 depende de la señalización de JAK3 y cadena gamma (Suzuki et al., (2000), *Blood* 96:2172-2180). Teniendo un papel crucial en respuestas de desgranulación de mastocitos mediadas por receptores de IgE (Malaviya et al., (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:807-813), se ha demostrado que la inhibición de la cinasa JAK3 impide reacciones de hipersensibilidad de tipo I, incluyendo anafilaxia (Malaviya et al., (1999), *J. Biol. Chem.* 274:27028-27038). También se ha demostrado que la inhibición de JAK3 da como resultado la supresión inmunitaria para el rechazo de aloinjerto (Kirken, (2001), *Transpl. Proc.* 33:3268-3270). Las cinasas, particularmente las cinasas JAK3, también se han implicado en el mecanismo involucrado en estadios tempranos y tardíos de artritis reumatoide (Muller-Ladner et al., (2000), *J. Immunol.* 164:3894-3901); esclerosis lateral amiotrófica familiar (Trieu et al., (2000), *Biochem Biophys. Res. Commun.* 267:22-25); leucemia (Sudbeck et al., (1999), *Clin. Cancer Res.* 5:1569-1582); micosis fungoide, una forma de linfoma de células T (Nielsen et al., (1997), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:6764-6769); y crecimiento celular anómalo (Yu et al., (1997), *J. Immunol.* 159:5206-5210; Catlett-Falcone et al., (1999), *Immunity* 10:105-115).

50 Las cinasas JAK, incluidas las cinasas JAK3, se expresan abundantemente en células leucémicas primarias de niños con leucemia linfoblástica aguda, la forma más común de cáncer infantil, y los estudios han correlacionado la activación de STAT en determinadas células con señales que regulan la apoptosis (Demoulin et al., (1996), *Mol. Cell. Biol.* 16:4710-6; Jurlander et al., (1997), *Blood* 89:4146-52; Kaneko et al., (1997), *Clin. Exp. Immun.* 109:185-193; y Nakamura et al., (1996), *J. Biol. Chem.* 271:19483-8). También se sabe que son importantes para la diferenciación, la función y la supervivencia de linfocitos. En particular, JAK3 desempeña un papel esencial en la función de linfocitos, macrófagos y mastocitos. Dada la importancia de cinasas JAK, particularmente JAK3, los compuestos que modulan la ruta de JAK, incluidos los selectivos para JAK3, pueden ser útiles para tratar enfermedades o afecciones en las que está implicada la función de linfocitos, macrófagos o mastocitos (Kudlacz et al., (2004) *Am. J. Transplant* 4:51-57; Changelian (2003) *Science* 302:875-878). Las afecciones en las que se contempla que la selección como diana de la ruta de JAK o la modulación de las cinasas JAK, particularmente JAK3, va a ser terapéuticamente útil incluyen, leucemia, linfoma, rechazo de trasplante (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes de páncreas, aplicaciones de trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad injerto contra huésped), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, diabetes) e inflamación (por ejemplo, asma, reacciones alérgicas). Las afecciones que pueden beneficiarse de la inhibición de JAK3 se tratan en más detalle a continuación.

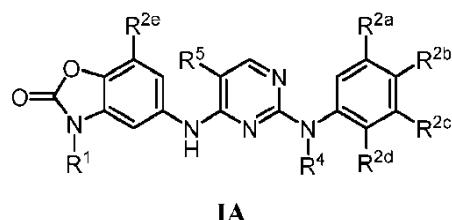
65 En vista de las numerosas afecciones que se contempla que van a beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de la ruta de JAK resulta inmediatamente evidente que los nuevos compuestos que modulan rutas de JAK

y procedimientos de uso de estos compuestos deben proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia diversidad de pacientes. En el presente documento se proporciona un compuesto de 2,4-pirimidindiamina novedoso para su uso en el tratamiento de afecciones en las que la selección como diana de la ruta de JAK o la inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK3, es terapéuticamente útil.

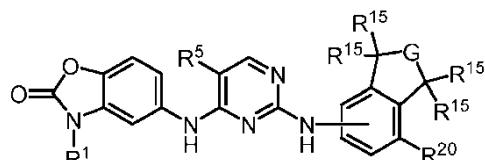
- 5 El documento US 2007/203161 divulga compuestos, composiciones y procedimientos útiles en el tratamiento de afecciones en las que la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK3, son terapéuticamente útiles.
- 10 El documento WO 2008/118822 divulga compuestos, composiciones y procedimientos útiles en el tratamiento de afecciones en las que la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de las cinasas JAK, particularmente JAK3, son terapéuticamente útiles.

15 Sumario

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula IA:



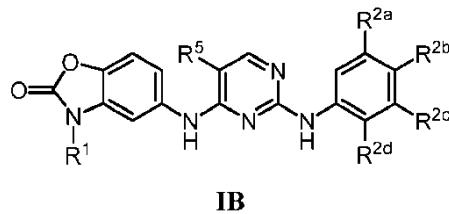
- 20 o sal del mismo, en el que se aplica uno de (a) a (l):
- (a) R^{2a} es H; R^{2b} es -alquilo C₁₋₃; R^{2c} es -Oalquilo C₁₋₃; y R^{2d} es F;
- (b) R^{2a} es H; R^{2b} es -Oalquilo C₁₋₃; R^{2c} es -Oalquilo C₁₋₃; y R^{2d} es H o F;
- 25 (c) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son CH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es F; y R^{2d} es F;
- (d) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son CH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es -OCH₃; y R^{2d} es F;
- 30 (e) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son -OCH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es F; y R^{2d} es H o F;
- (f) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son -OCH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es CH₃; y R^{2d} es F;
- 35 (g) uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es CH₃; uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es -OCH₃; y uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es F; y R^{2d} es F;
- (h) R^{2a} es H; R^{2b} es CH₃; R^{2c} es -OCH₃; y R^{2d} es F;
- (i) R^{2a} es H; R^{2b} es -OCH₃; R^{2c} es -OCH₃; y R^{2d} es F;
- 40 (j) el compuesto tiene la fórmula estructural IC:



en el que, en la fórmula IC:

- 45 R¹ es H o R⁵⁰; R⁵ es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a; R²⁰ es H o alquilo C₁₋₆; cada R¹⁵ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, o dos de R¹⁵, juntos en el mismo carbono, son oxo; y G es O; O
- 50 R¹ es H o R⁵⁰; R⁵ es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a; R²⁰ es H o alquilo C₁₋₆; cada R¹⁵ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, y dos de R¹⁵, juntos en el mismo carbono, son oxo; y G es NH;

(k) el compuesto tiene la fórmula estructural IB:



5 en el que, en la fórmula IB:

R¹ es H o R⁵⁰;

10 R^{2a} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;

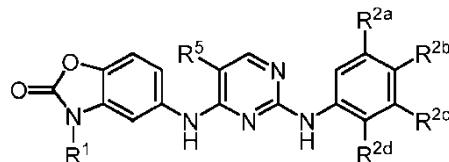
R^{2b} es - (CH₂)₁₋₂-OH;

15 R^{2c} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;

R^{2d} es H o F; y

20 R⁵ es H, halo, -CN, -alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a; o

(l) el compuesto tiene la fórmula estructural IB:



25 en el que, en la fórmula IB:

R¹ es H o R⁵⁰;

30 R^{2a} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;

R^{2b} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;

35 R^{2c} es - (CH₂)₁₋₂-OH;

R^{2d} es H o F; y

40 R⁵ es H, halo, -CN, -alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a

45 y en el que, en cada uno de (a) a (l) los restos restantes son tal como se definen a continuación

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, C(O)-alquilo C₁₋₆, CO₂-alquilo C₁₋₆ o R⁵⁰;

50 cada R⁵⁰ es -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, en el que A es O o S; cada R⁹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o arilalquilo C₇₋₁₆; o alternativamente, dos R⁹, junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o un heteroalaciclico de 3-8 miembros; R¹⁰ es R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ o -P(O)(N(R¹²)₂)₂; cada R¹¹ es independientemente para cada aparición R^a o un grupo catiónico monovalente; o dos R¹¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros; cada R¹² es independientemente para cada aparición R^c o -alquilo C₁₋₃-N(R^c)₂; o dos R¹², cada uno en nitrógenos separados de -P(O)(N(R¹²)₂)₂, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo bisamida de ácido fosfónico cíclico de 4-8 miembros; o un R¹² junto con R¹¹, del grupo -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfonamidato cíclico de 4-8 miembros;

5 R^{2e} es H, R^e , R^b , R^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b , $-OR^e$ sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b , $-SR^e$ sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b , $-N(R^a)R^e$ en el que R^e está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b , $-B(OR^a)_2$, $-B(N(R^c)_2)_2$, $-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-O-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-S-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-O-(C(R^b)_2)_mR^a$, $-N(R^a)-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-O-(CH_2)_m-CH((CH_2)_mR^b)R^b$, $-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-O-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-N((C(R^a)_2)_mR^b)_2$, $-S-(C(R^a)_2)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-N(R^a)-C(O)-(C(R^a)_2)_mR^b$, $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)_2)_mR^b$;

10 cada R^a es independientemente para cada aparición H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalaciclico de 3-10 miembros, heteroalicicliclalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

15 cada R^b es independientemente para cada aparición $=O$, $-OR^a$, $-O-(C(R^a)_2)_mOR^a$, halo-alquilogli C₁₋₃, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^c)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N3$, $-S(O)R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^c)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^c)_2$, $-C(NR^a)-N(R^c)_2$, $-C(NOH)-R^a$, $-C(NOH)-N(R^c)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)_2$ o $-[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^c)_2$;

20 cada R^c es independientemente para cada aparición R^a o, alternativamente, dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroalaciclico de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a y/o R^d ;

25 cada R^d es $=O$, $-OR^a$, halo-alquilogli C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-N(R^a)_2$, halo, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N3$, $-S(O)R^a$, $-S(O_2)R^a$, $-SO_3R^a$, $-S(O)N(R^a)_2$, $-S(O)_2N(R^a)_2$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OSO_3R^a$, $-OS(O)_2N(R^c)_2$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-C(NR^a)-N(R^a)_2$, $-C(NOH)-R^a$, $-C(NOH)-N(R^a)_2$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^c)_2$, $-OC(NH)-N(R^c)_2$, $-OC(NR^a)-N(R^c)_2$, $-[N(R^a)C(O)]_nR^a$, $-(C(R^a)_2)_mOR^a$, $-(N(R^a)C(O)]_nOR^a$, $-(N(R^a)C(O)]_nN(R^a)_2$, $-(N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)_2$ o dos R^d , tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente o totalmente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a ;

35 cada R^e es independientemente para cada aparición alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalaciclico de 3-10 miembros, heteroalicicliclalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

40 cada m es 1, 2 o 3;

40 cada n es 0, 1, 2 o 3;

45 dos de los grupos R^{2a-2d} , tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b ;

50 R^4 es H o alquilo C₁₋₆; y

50 R^5 es H, halo, $-CN$, alquilo C₁₋₆, nitro, $-N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-CO_2R^a$ o $-C(O)R^a$.

55 Los compuestos específicos de fórmula (IA) incluyen

55 I-29: sal trifluoroacetato de 5-[2-(2-fluoro-3-metoxi-4-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

55 I-50: 5-[2-(2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

60 I-51: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3,4-dimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

60 I-67: 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

65 I-68: sal trifluoroacetato de 5-[2-(4-etil-2-fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

I-71: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(4-etil-2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

5 I-101: 5-(2-(3,4-dietoxi-2-fluorofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-8: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

10 II-9: N2-(1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

II-10: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

15 II-11: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

II-12: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-7-metilisobenzofuran-4-il)-2,4-pirimidindiamina;

20 II-13: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-4-metilisobenzofuran-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

I-129: sal trifluoroacetato de alcohol 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbencílico;

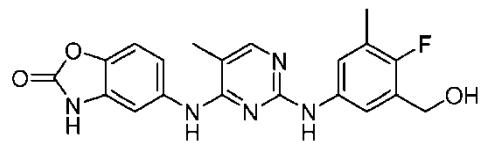
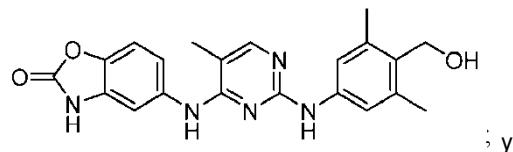
25 I-142: N2-(3,5-dimetil-4-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

I-147: N2-(3,4-dimetil-5-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

30 I-154: N2-(4-fluoro-3-hidroximetil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

I-225: 5-(2-(4-(hidroximetil)-3-metoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

35 I-230: alcohol 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbencílico;



40 ; y sales de los mismos.

La presente invención también proporciona los compuestos siguientes:

I-1: sal formiato de 5-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrilo;

45 I-2: sal trifluoroacetato de 4-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

I-3: sal trifluoroacetato de 3-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

50 I-4: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-5: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,4-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-6: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

55 I-7: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

- I-8: sal formiato de 5-(5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-9: 5-(5-cloro-2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 5 I-10: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-11: sal trifluoroacetato de 4-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 10 I-12: 5-(5-cloro-2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-13: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-difluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-14: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-difluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 I-15: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-16: sal formiato de 5-(5-bromo-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-17: 5-[2-(3-dimetilamino-4-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-18: sal trifluoroacetato de 5-[5-etinil-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-19: 5-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- 25 I-20: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-21: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 I-22: sal trifluoroacetato de 5-(5-bromo-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-23: 5-(2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-24: sal trifluoroacetato de 5-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- 35 I-25: 5-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-26: 5-[5-metil-2-(metil-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-27: 5-[2-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- 40 I-28: 5-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-30: {4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-acetaldehido;
- I-31: 5-[2-(3-etinil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- 45 I-32: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-33: 5-(5-cloro-2-(3-(dimetilamino)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 50 I-34: 5-[2-(3-amino-4-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-35: sal trifluoroacetato de 5-[5-metil-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- 55 I-36: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-37: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 I-38: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-39: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-fenilamino-pirimidin-5-carboxílico;

I-40: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

5 I-41: sal trifluoroacetato de 5-(5-nitro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-42: sal trifluoroacetato de 5-(5-nitro-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

10 I-43: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-44: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4-metilfenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

15 I-45: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(dimetilamino)-4-metilfenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-46: 5-(5-metil-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

20 I-47: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-48: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(2,4-difluoro-3-metoxi-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

25 I-49: sal trifluoroacetato del ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-52: 5-(5-cloro-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

30 I-53: 5-[2-[2-fluoro-3-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

I-54: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(4-carbamoil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

35 I-55: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-56: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-4-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

40 I-57: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-dimetilamino-4-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-58: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico;

45 I-59: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-4,5-dimetil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-60: sal trifluoroacetato de 4-(5-nitro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;

50 I-61: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-62: 5-(2-(2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

55 I-63: 5-[5-hidroximetil-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

I-64: sal trifluoroacetato de 2,6-dimetil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo;

60 I-65: sal trifluoroacetato de 5-[5-metil-2-(3-vinil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

I-66: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

- I-69: sal trifluoroacetato de 4-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2,6-dimetilbenzonitrilo;
- 5 I-70: 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2,6-dimetilbenzonitrilo;
- I-72: sal trifluoroacetato de 2-fluoro-3-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
- 10 I-73: sal trifluoroacetato de 3-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
- I-74: sal trifluoroacetato de 2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo;
- 15 I-75: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-76: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-4-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-77: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-78: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietoxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 I-79: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-80: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 I-81: sal trifluoroacetato de 5-(5-(hidroximetil)-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-82: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(dimetilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 35 I-83: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-(dimetilamino)-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-84: sal formiato de 5-(2-(3-(dietilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-85: sal formiato de 5-(2-(3-(etilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 I-86: sal formiato de 5-(5-cloro-2-(3-(dietilamino)-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-87: sal formiato de 5-(5-cloro-2-(3-(etilamino)-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 45 I-88: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-89: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((dimetilamino)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 50 I-90: sal ditrifluoroacetato de 7-((dietilamino)metil)-5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-91: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((pirrolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 55 I-92: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((piperidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-93: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 I-94: 4-((5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-7-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 65

- I-95: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((piperazin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-96: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((E)-3-cloroprop-1-enil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-97: sal ditrifluoroacetato de 5-(5-((dietilamino)metil)-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-98: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((pirrolidin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-99: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((piperidin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-100: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-102: 5-(2-(2-fluoro-3,4-d₆-dimetoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-103: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-etoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-104: sal ditrifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-etoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-106: sal de ácido metanosulfónico de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-107: sal de ácido bencenosulfónico de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-108: sal de ácido bencenosulfónico de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-109: sal trifluoroacetato de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-110: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-111: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-112: sal trifluoroacetato de 7-fluoro-5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-114: sal de ácido sulfúrico de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-115: (5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato disódico;
- I-116: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-hidroxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-117: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-hidroxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-118: sal (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metildihidrogenofosfato de calcio;
- I-119: 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-120: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-121: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

- I-122: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 5 I-123: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-124: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-cloro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 10 I-125: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 I-126: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-127: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-128: 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbenzoato de etilo;
- I-130: sal de arginina de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 25 I-131: sal de ácido bencenosulfónico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-132: sal de Tris de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi) metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 30 I-133: N4-[3-[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-134: N4-[3-bis[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 35 I-135: sal de ácido pamoico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-136: sal dipotásica de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 40 I-137: sal de ácido metanosulfónico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-138: N2-(3,5-dimetil-4-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 45 I-139: N2-etil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-140: N2-(4-carboxi-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 50 I-141: N2-(4-benciloxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-143: N2-(3,5-dimetil-4-metoximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-144: N2-(3,4-dimetil-5-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 55 I-145: N2-(3-carboxi-4,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-146: sal de ácido bencenosulfónico de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 60 I-148: N2-(4-n-butil-3-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-149: N2-(4-bromo-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

- I-150: N2-(4-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5 I-151: sal de ácido sulfúrico de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-152: N2-(3-carboxi-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 10 I-153: N2-(4-fluoro-3-metoxicarbonil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-155: N2-(3-carboxi-4-fluoro-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 15 I-156: sal de ácido clorhídrico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-157: sal formiato de 5-(2-(4-acetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-158: sal formiato de 5-(2-(4-(1-(ciclopropilamino)etil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-159: sal formiato de N-ciclobutil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 25 I-160: sal formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-propilbenzamida;
- I-161: sal formiato de N-ciclopropil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 30 I-162: sal formiato de N-etil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- I-163: sal formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-isopropilbenzamida;
- 35 I-164: sal formiato de N-ciclobutil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxibenzamida;
- 40 I-165: sal formiato de N-ciclopropil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzamida;
- I-166: sal formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-fenil-2-(trifluorometil)benzamida;
- 45 I-167: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-metil-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-168: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 50 I-169: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-morfolinofenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-170: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 55 I-172: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-173: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 I-175: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-d₃-metoxi-5-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

- I-176: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(trifluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 5 I-177: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-178: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 10 I-179: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-180: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 I-181: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-182: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-183: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 I-184: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-185: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 I-186: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)-3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-187: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 35 I-188: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 I-189: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-190: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 45 I-191: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-192: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 50 I-193: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-194: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetoxi-4-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 55 I-195: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 I-196: sal formiato de 5-(2-(4-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-197: sal formiato de 5-(2-(3-(difluorometil)-4-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 65

- I-198: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 5 I-199: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(fluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-200: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-isopropilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 10 I-201: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-terc-butilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-202: sal trifluoroacetato de 5-(2-(p-tolilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 I-203: 5-(2-(4-metil-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-204: 5-(2-(4-metil-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-205: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-206: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-207: sal formiato de 5-(2-(3-metoxi-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-208: sal formiato de 5-(2-(4-metoxi-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 I-209: sal formiato de 5-(2-(4-metoxi-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-210: 5-fluoro-N2-[3-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 30 I-211: 5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-212: 5-fluoro-N2-(4-metoxi-3-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 35 I-213: N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetoxi)-4-metoxi]fenil-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-214: 5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-215: N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 40 I-216: sal de lisina de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-218: 5-(2-(2,4-difluoro-3-etilenoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 45 I-219: 5-(2-(2,4-difluoro-3-ispropoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-220: 5-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 50 I-221: 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-222: 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 55 I-223: 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-224: 5-(2-(3-trideuterometoxi-4,5-dimetilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 I-226: fosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil-di-terc-butilo;
- I-227: hidrogenofosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil-terc-butilo;

I-228: dihidrogenofosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo;

5 I-229: (5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato disódico; o

I-231: ácido 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbenzoico;

10 II-1: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-2: sal diformiato de 5-(5-fluoro-2-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

15 II-3: sal diformiato de 5-(5-fluoro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-4: sal formiato de (Z)-5-(5-fluoro-2-(2-metil-1-oxo-1,2,3,6-tetrahidrobenzo[c]azocin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

20 II-5: sal formiato de 5-(5-fluoro-2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-6: sal trifluoroacetato de 5-(2-(naftalen-2-ilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

25 II-7: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(naftalen-2-ilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

30 II-23: sal formiato de 5-(5-fluoro-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-24: sal formiato de 5-(5-fluoro-2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

35 II-25: sal formiato de 7-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-benz[b][1,4]oxazina-3(4H)-ona;

II-26: sal trifluoroacetato de 6-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

40 II-27: sal trifluoroacetato de 7-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; y

II-28: sal trifluoroacetato de 7-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1-metil-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

50 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, un rechazo de trasplante de aloinjerto en un receptor de trasplante, una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, o una enfermedad y/o trastorno del ojo.

55 Los compuestos y las composiciones de la invención son útiles en el tratamiento de afecciones en las que la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK2, JAK3 o ambas, será terapéuticamente útil.

60 Otra forma de realización es una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento. El tratamiento que utiliza los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se puede aplicar solo, o se puede aplicar en combinación o como complemento de otros tratamientos inmunosupresores.

65 La invención también proporciona procedimientos para preparar los compuestos descritos en este documento.

A continuación se proporciona una descripción más detallada de estas y otras formas de realización.

Descripción detallada

Descripción general

5 La invención incluye compuestos de fórmula IA y otros compuestos específicos, y las composiciones y compuestos para su uso en procedimientos que utilizan estos compuestos en el tratamiento de afecciones en los que la modulación de la ruta de JAK o la inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK3, son terapéuticamente útiles. También se describen formulaciones, usos como agentes de cribado y otras utilidades.

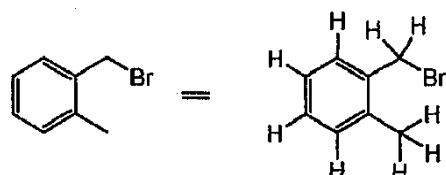
10 Términos

15 Tal como se usan en el presente documento, se pretende que las siguientes palabras y frases tengan los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en la que el contexto en el que se usan indique lo contrario o se defina expresamente que significan algo diferente.

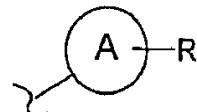
20 El símbolo "-" significa un enlace sencillo, "=" significa un doble enlace, "≡" significa un triple enlace. El símbolo "~~" se refiere a un grupo en un doble enlace que ocupa cualquier posición en el extremo terminal del doble enlace al que el símbolo está unido; es decir, la geometría, E o Z, del doble enlace es ambigua y se pretende que ambos isómeros estén incluidos. Cuando se representa un grupo eliminado de su fórmula parental, se utilizará el símbolo "~~" al final del enlace que se ha escindido teóricamente con el fin de separar el grupo de su fórmula estructural parental.

25 Cuando se representan o se describen estructuras químicas, a menos que se indique explícitamente lo contrario, se asume que todos los carbonos tienen sustitución de hidrógeno para conformar una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura del lado izquierdo del esquema siguiente hay nueve hidrógenos implicados. Los nueve hidrógenos están representados en la estructura de la derecha. En ocasiones un átomo particular de una estructura se describe en una fórmula de texto que tiene un hidrógeno o hidrógenos como sustitución (hidrógeno definido expresamente), por ejemplo, -CH₂CH₂-.

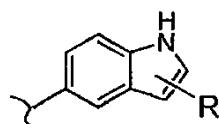
30 Un experto habitual en la técnica entenderá que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son comunes en la técnica química para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras por lo demás complejas.



35 En la presente solicitud, algunas estructuras de anillo se representan de manera genérica y se describirán en el texto. Por ejemplo, en el esquema siguiente si el anillo A se usa para describir un fenilo, hay como máximo cuatro hidrógenos en el anillo A (cuando R no es H).

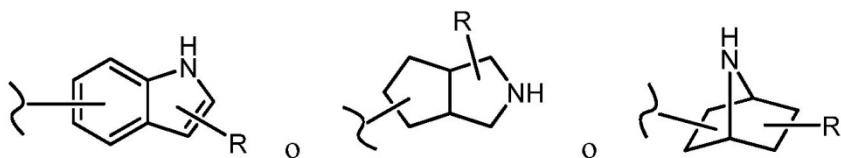


40 Si un grupo R se representa como "flotando" en un sistema de anillos, tal como por ejemplo en el grupo:



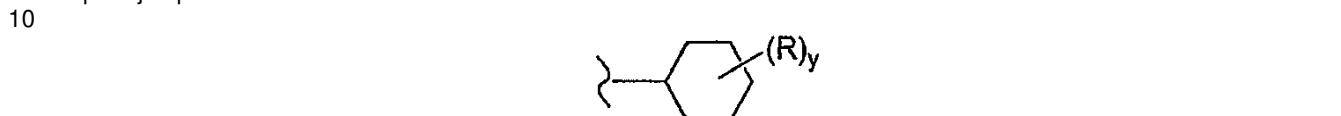
45 entonces, a menos que se defina lo contrario, un sustituyente R puede residir en cualquier átomo del sistema de anillos bicíclico condensado, excluyendo el átomo que porta el enlace con el símbolo "~~", siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, el grupo R puede residir en un átomo del anillo de 5 miembros o del anillo de 6 miembros del sistema de anillos de indolilo.

Cuando haya más de uno de tales grupos "flotantes" representados, como por ejemplo en las fórmulas:



en las que hay dos grupos, concretamente el R y el enlace que indica unión a una estructura parental; entonces, a menos que se defina lo contrario, los grupos "flotantes" pueden residir en cualquier átomo del sistema de anillos, asumiendo de nuevo que cada uno sustituye a un hidrógeno representado, implicado o definido expresamente en el sistema de anillos y que se formará un compuesto químicamente estable mediante una disposición de este tipo.

Cuando se representa que un grupo R está presente en un sistema de anillos que contiene carbonos saturados, como por ejemplo en la fórmula:



pudiendo ser, en este ejemplo, y más de uno, asumiendo que cada uno sustituye a un hidrógeno en ese momento representado, implicado o definido expresamente en el anillo; entonces, a menos que se defina lo contrario, dos R pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo sencillo es cuando R es un grupo metilo; puede existir un dimetilo geminal en un carbono del anillo representado (un carbono "anular"). En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluido ese mismo carbono, pueden formar un anillo, creando así una estructura de anillo espirocíclico (un grupo "espirociclico"). Utilizando el ejemplo anterior, en el que dos R forman, por ejemplo, un anillo de piperidina en una disposición espirocíclica con el ciclohexano, se obtiene por ejemplo en la fórmula:



"Alquilo" en su sentido más amplio se pretende que incluya estructuras hidrocarbonadas lineales, ramificadas o cíclicas, y combinaciones de las mismas. Los grupos alquilo pueden estar completamente saturados o con una o más unidades de insaturación, pero no pueden ser aromáticos. Generalmente los grupos alquilo se definen mediante un subíndice, o bien un número entero fijado o bien un intervalo de números enteros. Por ejemplo, "alquilo C₈" incluye n-octilo, iso-octilo, 3-octinilo, ciclohexeniletilo, ciclohexiletilo, y similares; en los que el subíndice "8" designa que todos los grupos definidos por este término tienen un número de carbonos fijado de ocho. En otro ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a seis átomos de carbono y, dependiendo de cualquier insaturación, ramificaciones y/o anillos, el número requerido de hidrógenos. Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, vinilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, isobutilo, isobutenilo, pentilo, pentinilo, hexilo, ciclohexilo, hexenilo, y similares. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se denomina de manera genérica, se pretende que se abarquen todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos. Por ejemplo, o bien "propilo" o bien "alquilo C₃" incluyen cada uno n-propilo, c-propilo, propenilo, propinilo e isopropilo. Cicloalquilo es un subconjunto de alquilo e incluye grupos hidrocarbonados cíclicos de tres a trece átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo, norbornilo, norbornenilo, c-hexenilo, adamantilo y similares. Tal como se ha mencionado, alquilo se refiere a residuos alcanilo, alquenilo y alquinilo (y combinaciones de los mismos); se pretende que incluya, por ejemplo, ciclohexilmetilo, vinilo, alilo, isoprenilo y similares. Un alquilo con un número particular de carbonos puede denominarse utilizando una restricción geométrica más específica pero todavía genérica, por ejemplo "cicloalquilo C₃₋₆" que significa que solo los cicloalquilos que tienen entre 3 y 6 carbonos están incluidos en esa definición particular. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo, o bien solos o bien como parte de otro grupo, por ejemplo -C(O)alquilo, tienen de uno a veinte carbonos, es decir alquilo C₁₋₂₀. En el ejemplo "-C(O)alquilo", en el que no había limitaciones de recuento de carbonos definidas, el carbonilo del grupo -C(O)alquilo no está incluido en el recuento de carbonos, puesto que "alquilo" se designa de manera genérica. Pero cuando se facilita una limitación de carbono específica, por ejemplo en el término "alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido", en la que la sustitución opcional incluye "oxo" se incluyen los carbonos de cualquier carbonilo formado mediante tal sustitución "oxo" en el recuento de carbonos, puesto que eran parte de la limitación del recuento de carbonos original. Sin embargo, haciendo referencia de nuevo a "alquilo C₁₋₂₀ opcionalmente sustituido", si la sustitución opcional incluye grupos que contienen carbono, por ejemplo -CH₂CO₂H, los dos carbonos en este grupo no se incluyen en la limitación de carbonos del alquilo C₁₋₂₀.

Cuando se facilita un límite del número de carbonos al final de un término que por sí mismo comprende dos términos, se entiende que la limitación del número de carbono incluye ambos términos. Por ejemplo, para el término "arilalquilo C₇₋₁₄", tanto la parte de "arilo" como la de "alquilo" del término se incluye en el recuento de carbonos, un máximo de 14 en este ejemplo, pero los grupos sustituyentes adicionales presentes en el mismo no están incluidos en el recuento

- de átomos a menos que incorporen un carbono del recuento de carbonos designado del grupo, como en el ejemplo de "oxo" anterior. De manera similar, cuando se facilita un límite del número de átomos, por ejemplo "heteroarilalquilo de 6-14 miembros", tanto la parte de "heteroarilo" como la de "alquilo" se incluyen en la limitación del recuento de átomos, pero no se incluyen grupos sustituyentes adicionales presentes en el mismo en el recuento de átomos a 5 menos que incorporen un carbono del recuento de carbonos designado del grupo. En otro ejemplo, "cicloalquilalquilo C₄₋₁₀" significa un cicloalquilo unido a la estructura parental por medio de un alquíleno, alquilideno o alquilidino; en este ejemplo el grupo está limitado a 10 carbonos que incluyen la subunidad de alquíleno, alquilideno o alquilidino. Como otro ejemplo, la parte de "alquilo" de, por ejemplo "arilalquilo C₇₋₁₄" se pretende que incluya alquíleno, alquilideno o alquilidino, a menos que se indique lo contrario, por ejemplo como en los términos "arilalquíleno C₇₋₁₄" o "aril C₆₋₁₀-CH₂CH₂-".
- "Alquíleno" se refiere a un radical divalente lineal, ramificado y cíclico (y sus combinaciones) que consiste solamente 10 en carbono y átomos de hidrógeno, que no contiene insaturaciones y que tiene de uno a diez átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etíleno, propileno, n-butileno y similares. Alquíleno es similar a alquilo, haciendo referencia a los mismos residuos que alquilo, pero teniendo dos puntos de unión y, específicamente, completamente saturado. Los ejemplos de alquíleno incluyen etíleno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), dimetilpropileno (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-), ciclohexano-1,4-diilo y similares.
- "Alquilideno" se refiere a un radical divalente lineal, ramificado y cíclico (y sus combinaciones) insaturado que consiste 20 solamente en carbono y átomos de hidrógeno, que tiene de dos a diez átomos de carbono, por ejemplo, etilideno, propilideno, n-butilideno, y similares. Alquilideno es similar a alquilo, haciendo referencia a los mismos residuos que alquilo, pero teniendo dos puntos de unión y, específicamente, al menos una unidad de insaturación de doble enlace. Los ejemplos de alquilideno incluyen vinilideno (-CH=CH-), ciclohexilvinilideno (-CH=C(C₆H₁₃)-), ciclohexeno-1,4-diilo y similares.
- "Alquilidino" se refiere a un radical divalente lineal, ramificado y cíclico (y sus combinaciones) insaturado que consiste 25 solamente en carbono y átomos de hidrógeno que tiene de dos a diez átomos de carbono, por ejemplo, propilid-2-inilo, n-butilid-1-inilo, y similares. Alquilidino es similar a alquilo, haciendo referencia a los mismos residuos que alquilo, pero teniendo dos puntos de unión y, específicamente, al menos una unidad de insaturación de triple enlace.
- Cualquiera de los radicales anteriores "alquíleno", "alquilideno" y "alquilidino", cuando están opcionalmente sustituidos, 30 pueden contener sustitución de alquilo que por sí misma puede contener una insaturación. Por ejemplo, 2-(2-feniletinilbut-3-enil)-naftaleno (nombre IUPAC) contiene un radical n-butilid-3-inilo con un sustituyente vinilo en la posición 2 del radical. Combinaciones de alquilos y sustituciones que contienen carbono en los mismos se limitan a treinta átomos de carbono.
- "Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que alquilo es tal como se define en el presente documento. Alcoxi incluye, 35 a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, ciclohexiloxi, ciclohexeniloxi, ciclopropilmethoxi y similares.
- "Haloalquiloxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que el alquilo es tal como se define en el presente documento, y además, el alquilo está sustituido con uno o más halógenos. A modo de ejemplo, un grupo "haloalquiloxi C₁₋₃" incluye 40 -OCF₃, -OCF₂H, -OCHF₂, -OCH₂CH₂Br, -OCH₂CH₂CH₂l, -OC(CH₃)₂Br, -OCH₂Cl y similares.
- "Acilo" se refiere a los grupos -C(O)H, -C(O)alquilo, -C(O)arilo y -C(O)heterociclico.
- " α -Aminoácidos" se refiere a α -aminoácidos que se producen de manera natural y están comercialmente disponibles y a isómeros ópticos de los mismos. α -Aminoácidos naturales y comercialmente disponibles típicos son glicina, alanina, serina, homoserina, treonina, valina, norvalina, leucina, isoleucina, norleucina, ácido aspártico, ácido 50 glutámico, lisina, ornitina, histidina, arginina, cisteína, homocisteína, metionina, fenilalanina, homofenilalanina, fenilglicina, orto-tirosina, meta-tirosina, para-tirosina, triptófano, glutamina, asparagina, prolina e hidroxiprolina. Una "cadena lateral de un α -aminoácido" se refiere al radical encontrado en el carbono α de un α -aminoácido tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, hidrógeno (para glicina), metilo (para alanina), bencilo (para fenilalanina), etc.
- "Amino" se refiere al grupo -NH₂.
- "Amida" se refiere al grupo -C(O)NH₂ o -N(H)acilo.
- "Arilo" (en ocasiones denominado "Ar") se refiere a un grupo carbocíclico monovalente aromático de, a menos que se 60 especifique lo contrario, de 6 a 15 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo), anillos condensados que pueden ser o pueden no ser aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-ilo, 9,10-dihidrofenantrenilo, indanilo, tetralinilo, y fluorenilo y similares), siempre que el punto de unión sea a través de un átomo de una parte aromática del grupo arilo y la parte aromática en el punto de unión contenga solo carbonos en el anillo aromático. Si cualquier parte del anillo aromático contiene un heteroátomo, el grupo es un heteroarilo y no un arilo. Los grupos arilo son monocíclicos, 65 bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos.

"Arileno" se refiere a un arilo que tiene al menos dos grupos unidos al mismo. Para un ejemplo más específico, "fenileno" se refiere a un radical divalente de anillo de fenilo. Un fenileno, por lo tanto, puede tener más de dos grupos unidos, pero se define por un mínimo de dos grupos que no son hidrógeno unidos al mismo.

5 "Arilalquilo", en ocasiones "aralquilo", se refiere a un residuo en el que un resto arilo está unido a una estructura parental por medio de uno de entre un radical alquileno, alquildeno o alquilidino. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, fenilvinilo, fenilalilo y similares. Cuando se especifica como "opcionalmente sustituido", tanto el arilo, como la parte alquileno, alquildeno o alquilidino correspondiente de un grupo arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos. A modo de ejemplo, "arilalquilo C₇₋₁₁" se refiere a un arilalquilo limitado a un total de once carbonos, por ejemplo, un feniletilo, un fenilvinilo, un fenilpentilo y un naftilmetilo son todos ejemplos de un grupo "arilalquilo C₇₋₁₁".

10 "Ariloxilo" se refiere al grupo -O- arilo, en el que arilo es tal como se define en el presente documento, que incluye, a modo de ejemplo, fenoxilo, naftoxilo, y similares.

15 "Carboxilo", "carboxi" o "carboxilato" se refiere a -CO₂H o sales del mismo.

20 "Éster carboxílico" o "carboxi éster" o "éster" se refiere al grupo -CO₂alquilo, -CO₂arilo, -CO₂heterociclico, -CO₂arilalquilo o -CO₂heterocicliclalquilo.

25 "Carbonato" se refiere al grupo -OCO₂alquilo, -OCO₂arilo, -OCO₂heterociclico, -CO₂arilalquilo o -CO₂heterocicliclalquilo.

"Carbamato" se refiere al grupo -OC(O)NH₂, -N(H)carboxilo o éster -N(H)carboxílico.

30 "Ciano" o "nitrilo" se refiere al grupo -CN.

"Formilo" se refiere al grupo acilo específico -C(O)H.

35 "Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

40 "Haloalquilo" y "haloarilo" se refieren de manera genérica a radicales alquilo y arilo que están sustituidos con uno o más halógenos, respectivamente. A modo de ejemplo "dihaloarilo", "dihaloalquilo", "trihaloarilo" etc. se refieren a arilo y alquilo sustituidos con una pluralidad de halógenos, pero no necesariamente una pluralidad del mismo halógeno; por tanto 4-cloro-3-fluorofenilo es un grupo dihaloarilo.

45 "Heteroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más, pero no todos los carbonos están sustituidos por un heteroátomo. Un grupo heteroalquilo tiene geometría o bien lineal o bien ramificada. A modo de ejemplo, un "heteroalquilo de 2-6 miembros" es un grupo que puede contener no más de 5 átomos de carbono, debido a que al menos uno de los 6 átomos máximos debe ser un heteroátomo, y el grupo es lineal o ramificado. Además, para los fines de la presente invención, un grupo heteroalquilo siempre comienza con un átomo de carbono, es decir, aunque un heteroalquilo pueda contener uno o más heteroátomos, el punto de unión a la molécula parental no es un heteroátomo. Un grupo heteroalquilo de 2-6 miembros incluye, por ejemplo, -CH₂XCH₃, -CH₂CH₂XCH₃, -CH₂CH₂XCH₂CH₃, -C(CH₂)₂XCH₂CH₃ y similares, en los que X es O, NH, N-alquilo C₁₋₆ y S(O)₀₋₂, por ejemplo.

50 "Perhalo" como modificador significa que el grupo así modificado tiene todos sus hidrógenos disponibles sustituidos por halógenos. Un ejemplo sería "perhaloalquilo". Los perhaloalquilos incluyen -CF₃, -CF₂CF₃, percloroetilo y similares.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

55 "Heteroátomo" se refiere a O, S, N o P.

60 "Heterociclico" en el sentido más amplio incluye sistemas de anillos aromáticos y no aromáticos y más específicamente se refiere a un radical de anillo de tres a quince miembros estable que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos. Para los fines de la presente invención, el radical heterociclico puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o trícíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o con puente así como sistemas espirocíclicos; y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono o azufre presentes en el radical heterociclico pueden estar opcionalmente oxidados hasta diversos estados de oxidación. En un ejemplo específico, el grupo -S(O)₀₋₂, se refiere a uniones -S- (sulfuro), -S(O)- (sulfóxido) y -SO₂- (sulfona). Por conveniencia, se pretende que los nitrógenos, particularmente pero no exclusivamente, los definidos como nitrógenos aromáticos anulares, incluyan su forma de N-óxido correspondiente, aunque no se define explícitamente como tal en un ejemplo particular. Por tanto, para un compuesto que tiene, por ejemplo, un anillo de piridilo; se pretende que el piridil-N-óxido correspondiente se incluya en los compuestos divulgados en el presente documento. Además, los átomos de nitrógeno anulares pueden estar opcionalmente cuaternizados. "Heterociclo" incluye heteroarilo y heteroalociclico, es decir un anillo heterocíclico puede estar parcialmente o completamente saturado o ser aromático. Por lo tanto, un término tal como "heterocicliclalquilo" incluye heteroalocicliclalquilos y heteroarilalquilos. Los ejemplos de radicales heterociclico incluyen, pero sin limitación, azetidinilo, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazoilo, cinolinilo, dioxolanilo, indolizinilo,

naftiridinilo, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazoilo, tetrahydroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidropiridinilo, tetrahydropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, 5 piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, diazabicycloheptano, diazapano, diazepina, tetrahydrafurilo, tetrahydropiranilo, 10 tienilo, benzotielilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, dioxafoxolanilo y oxadiazolilo.

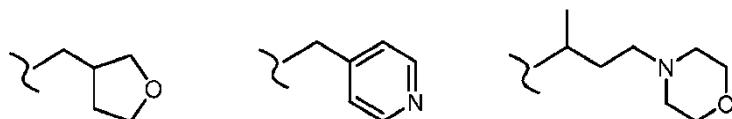
10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que tiene de 1 a 10 átomos de carbono anulares y de 1 a 4 heteroátomos anulares. Los grupos heteroarilo tienen al menos un componente de anillo aromático, pero los heteroarilos pueden estar completamente insaturados o parcialmente insaturados. Si cualquier anillo aromático en el grupo tiene un heteroátomo, entonces el grupo es un heteroarilo, incluso, por ejemplo, si otros anillos aromáticos presentes en el grupo no tienen heteroátomos. Por ejemplo, 2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-ilo, indolilo y bencimidazolilo son "heteroarilos". Los grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridinilo, imidazolilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizinilo, quinolinilo, bencimidazolilo o benzotienilo), en los que los anillos condensados pueden o pueden no ser aromáticos y/o contener un heteroátomo, siempre que el punto de unión a la molécula parental sea a través de un átomo de la parte aromática del grupo heteroarilo. En una forma de realización, el o los átomos de anillo de nitrógeno y/o de azufre del grupo heteroarilo están opcionalmente oxidados para proporcionar los restos N-óxido (N→O), sulfinilo o sulfonilo. Los compuestos descritos en el presente documento que contienen fósforo, en un anillo heterocíclico o no, incluyen las formas oxidadas de fósforo. Los grupos heteroarilo son monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos.

25 "Heteroariloxilo" se refiere a -O-heteroarilo.

30 "Heteroarileno" de manera genérica se refiere a cualquier heteroarilo que tenga al menos dos grupos unidos al mismo. Para un ejemplo más específico, "piridileno" se refiere a un radical divalente de anillo de piridilo. Un piridileno, por lo tanto, puede tener más de dos grupos unidos, pero se define mediante un mínimo de dos grupos que no son hidrógeno unidos al mismo.

35 "Heteroalicíclico" se refiere específicamente a un radical heterocíclico no aromático. Un heteroalicíclico puede contener insaturaciones, pero no es aromático. Tal como se ha mencionado, arilos y heteroarilos se unen a la estructura parental por medio de un anillo aromático. Así, por ejemplo, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-4-ilo es un heteroalicíclico, mientras que 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on-7-ilo es un arilo. En otro ejemplo, 2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-4-ilo es un heteroalicíclico, mientras que 2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-on-7-ilo es un heteroarilo.

40 "Heterociclolalquilo" se refiere a un grupo heterocíclico unido a la estructura parental por medio de, por ejemplo, un enlazador de alqueno. A modo de ejemplo, el término "heterociclolalquilo C₅₋₁₄" incluye grupos tales como (tetrahidrofuran-3-il)metil-, (piridin-4-il)metilo y 4-(morpholin-4-il)butan-2-ilo, representados a continuación.



45 "Heterocicloloxilo" se refiere al grupo -O-heterociclico.

50 "Heterociclolalqiloxilo" se refiere al grupo -O-heterociclolalquilo.

55 "Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

50 "Oxo" se refiere a un radical de oxígeno de doble enlace, =O.

60 "Oxi" se refiere un radical -O·(también designado →O), es decir, un radical de oxígeno de enlace sencillo. A modo de ejemplo, los N-óxidos son nitrógenos que portan un radical oxi.

55 Cuando se indica que un grupo con su estructura de enlace está unido a dos asociados; es decir, un radical divalente, por ejemplo, -OCH₂-, entonces se entiende que cualquiera de los dos asociados puede unirse al grupo particular en un extremo, y el otro asociado se une necesariamente al otro extremo del grupo divalente, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Dicho de otra manera, no debe considerarse que los radicales divalentes se limitan a la orientación representada, por ejemplo "-OCH₂-" pretende significar no solo "-OCH₂-" tal como se dibuja, sino también "-CH₂O-".

60 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia que se describe a continuación puede o puede no producirse, y que la descripción incluye ejemplos en los que dicho evento o dicha circunstancia se produce y

ejemplos en los que no. Un experto habitual en la técnica entenderá que, con respecto a cualquier molécula que se ha descrito que contiene uno o más sustituyentes opcionales, solo se pretende incluir compuestos factibles sintéticamente. "Opcionalmente sustituido" se refiere a todos los modificadores posteriores en un término, por ejemplo, en el término "arilalquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido", la sustitución opcional puede producirse tanto en la parte "alquilo C₁₋₈" como en la parte "arilo" del grupo arilalquilo C₁₋₈. También a modo de ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos. El término "sustituido", cuando se utiliza para modificar un grupo o radical especificado, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado están sustituidos cada uno, independientemente entre sí, por los mismos o diferentes grupos de sustituyentes tal como se han definido anteriormente. Por lo tanto, cuando un grupo se define como "opcionalmente sustituido" la definición pretende abarcar cuando los grupos están sustituidos con uno o más de los radicales definidos a continuación, y cuando no están sustituidos de esta forma.

Grupos de sustituyentes para sustituir uno o más hidrógenos (pueden sustituirse dos hidrógenos cualesquiera en un único carbono por =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ o =S) en átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalquilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -P(O)(O)₂(M⁺)₂, -P(O)(O)₂M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)N(R⁸⁰)₂, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, en los que R⁶⁰ es alquilo C₁₋₆, heterociclico de 3 a 10 miembros, heterociclico de 3 a 10 miembros-alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆; cada R⁷⁰ es independientemente para cada aparición hidrógeno o R⁶⁰; cada R⁸⁰ es independientemente para cada aparición R⁷⁰ o alternativamente, dos R⁸⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heteroaciclico de 3 a 7 miembros que opcionalmente incluye de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados de entre O, N y S, de los que N opcionalmente tiene sustitución de H o alquilo C_{1-C₃}; y cada M⁺ es un contraíon con una carga positiva individual neta. Cada M⁺ es independientemente para cada aparición, por ejemplo, un ion alcalino, tal como K⁺, Na⁺, Li⁺; un ion amonio, tal como +N(R⁶⁰)₄; o un ion alcalinotérreo, tal como [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} o [Ba²⁺]_{0,5} (un "subíndice de 0,5 significa por ejemplo que uno de los contraíones para dichos iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto tal como se describe en el presente documento y el otro un contraíon típico tal como cloruro, o dos compuestos ionizados pueden servir como contraíones para dichos iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado puede servir como el contraíon para dichos iones divalentes alcalinotérreos). Como ejemplos específicos, se pretende que -N(R⁸⁰)₂ incluya NH₂, NH-alquilo, -NH-pirrolidin-3-ilo, N-pirrolidinilo, N-piperazinilo, 4N-metil-piperazin-1-ilo, N-morfolinilo y similares.

Grupos de sustituyentes para sustituir hidrógenos en átomos de carbono insaturados en grupos que contienen carbonos insaturados son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalquilo, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃²⁻(M⁺)₂, -PO₃²⁻M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, en los que R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son tal como se han definido anteriormente, siempre que en caso de alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰ o -S⁻M⁺.

Grupos de sustituyentes para sustituir hidrógenos en átomos de nitrógeno en grupos que contienen dichos átomos de nitrógeno son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -N(R⁸⁰)₂, perhaloalquilo, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OS(O)R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃²⁻(M⁺)₂, -PO₃²⁻M²⁺, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)N(R⁸⁰)₂, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)(R⁸⁰)₂, en los que R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son tal como se han definido anteriormente.

En una forma de realización, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes o 1 sustituyente.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos, no se pretende que los polímeros a los que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a los mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como sustituyente que a su vez está sustituido con un grupo arilo sustituido, que además está sustituido con un grupo arilo sustituido, etc.) se incluyan en el presente documento. En tal caso en el que el lenguaje permita tales sustituciones múltiples, el número máximo de tales iteraciones de sustitución es tres.

"Sulfonamida" se refiere al grupo -SO₂NH₂, -N(H)SO₂H, -N(H)SO₂alquilo, -N(H)SO₂arilo o -N(H)SO₂heterociclico.

"Sulfonilo" se refiere al grupo -SO₂H, -SO₂alquilo, -SO₂arilo, -SO₂heterociclico, -SO₂arilalquilo o -SO₂heterocicliclalquilo.

"Sulfanilo" se refiere al grupo: -SH, -S-alquilo, -S-arilo, -S-heterociclico, -S-arilalquilo o -S-heterocicliclalquilo.

"Sulfinilo" se refiere al grupo: -S(O)H, -S(O)alquilo, -S(O)arilo, -S(O)heterociclilo, -S(O)arilalquilo o -S(O)heterociclolalquilo.

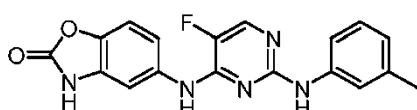
"Grupo saliente adecuado" se define como el término entendido por un experto en la técnica; es decir, un grupo presente en un carbono, en el que tras reacción, se forma un nuevo enlace, perdiendo el carbono el grupo tras la formación del nuevo enlace. Un ejemplo típico que emplea un grupo saliente adecuado es una reacción de sustitución nucleófila, por ejemplo, en un carbono hibridado sp^3 (SN_2 o SN_1), por ejemplo en el que el grupo saliente es un haluro, tal como un bromuro, un cloruro, un fluoruro o un yoduro, pudiendo ser el reactante el haluro de bencilo correspondiente. Otro ejemplo típico de una reacción de este tipo es una reacción de sustitución aromática nucleófila ($SNAr$). Otro ejemplo es una reacción de inserción (por ejemplo mediante un metal de transición) en el enlace entre un asociado de reacción aromático que porta un grupo saliente seguido por acoplamiento reductivo. "Grupo saliente adecuado" no se limita a tales restricciones mechanistas. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halógenos, arilo opcionalmente sustituido o alquilsulfonatos, fosfonatos, azidas y $-S(O)_{0-2}R$ en el que R es, por ejemplo alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica identificarán fácilmente grupos salientes adecuados para realizar una reacción deseada en una reacción diferente.

"Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que tienen la misma conectividad atómica pero diferente disposición atómica en el espacio. Los estereoisómeros incluyen isómeros cis-trans, isómeros E y Z, enantiómeros y diastereómeros. Los compuestos que se describen en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, tales como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R)- y (S)- o (D)- y (L)- usando sintones quirales, reactivos quirales o resolverse utilizando técnicas convencionales, tales como mediante: formación de sales o complejos diaestereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; por medio de formación de derivados diaestereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo oxidación o reducción enzimática, seguida de separación de los enantiómeros modificados o no modificados; o cromatografía de gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando se convierte un enantiómero deseado en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, puede requerirse una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, puede sintetizarse un enantiómero específico mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica. Para una mezcla de enantiómeros, enriquecidos en un enantiómero particular, el enantiómero que es el componente principal puede enriquecerse adicionalmente (con pérdida concomitante del rendimiento) mediante recristalización.

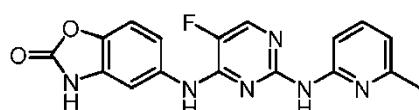
Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

"Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que difieren solo en la unión electrónica de átomos y/o en la posición de un protón, tal como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen una disposición de átomos de anillo $-N=C(H)-NH-$, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles. Un experto en la técnica reconocerá que otras disposiciones de átomos de anillo tautoméricas son posibles y se contemplan en el presente documento.

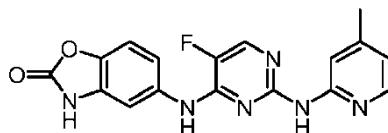
"Meta" para los fines de la presente invención se refiere a la posición de un sustituyente en un fenilo o un anillo de heteroarilo de seis miembros con respecto a otro sustituyente presente en el anillo, siendo la posición relativa sustitución 1,3. Es decir, si partiendo de un sustituyente unido a un primer átomo del anillo de seis miembros y contando los átomos incluido el primer átomo, otro sustituyente se encuentra en el átomo 3 del anillo de seis miembros, la orientación relativa de los sustituyentes alrededor del anillo de seis miembros es "meta". Por ejemplo, el compuesto J representado a continuación tiene un grupo metilo "meta" con respecto al N2 de la pirimidindiamina; los compuestos K1 y K2 también tienen un grupo metilo "meta" con respecto al N2 de la pirimidindiamina. Por lo tanto, en algunos casos, en lugar de utilizar una numeración de átomos de anillo específica, se utiliza el término "meta". En dichos casos, deben incluirse ambos isómeros meta.



J

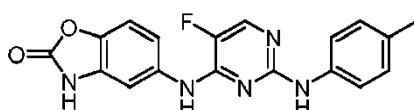


K1

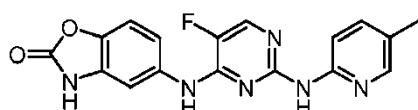


K2

"Para", para los fines de la presente invención se refiere a la posición de un sustituyente en un fenilo o un anillo de heteroarilo de seis miembros con respecto a otro sustituyente presente en el anillo, siendo la posición relativa de sustitución 1,4. Es decir, si partiendo de un sustituyente que está unido a un primer átomo del anillo de seis miembros y contando átomos incluido el primer átomo, otro sustituyente se encuentra en el átomo 4 del anillo de seis miembros, la orientación relativa de los sustituyentes alrededor del anillo de seis miembros es "para". Por ejemplo, el compuesto L representado a continuación tiene un grupo metilo "para" con respecto al N2 de la pirimidindiamina; el compuesto M también tiene un grupo metilo "para" con respecto al N2 de la pirimidindiamina. Por lo tanto, en algunos casos, en lugar de utilizar una numeración de átomos de anillo específica, se utiliza el término "para".



L



M

"Paciente" o "sujeto" se refiere a mamíferos y otros animales, particularmente seres humanos. Por lo tanto, los procedimientos son aplicables tanto al tratamiento de seres humanos como a aplicaciones veterinarias. En una forma de realización, el paciente o sujeto es un mamífero. En otra forma de realización, el paciente o sujeto es un ser humano.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, sales que se derivan de una diversidad de contraíones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato, y similares. Sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son las sales que mantienen la eficacia biológica de las bases libres mientras están formadas por asociados de ácido que no son indeseables biológicamente o de otra manera, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, así como ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido píruvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido salicílico, ácido xinafoico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), ácido pamoico (también denominado ácido embónico o 4,4'-metilenbis(ácido 3-hidroxi-2-naftoico) y similares. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Ejemplos de sales son sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales de los compuestos divulgados en el presente documento pueden derivarse de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables e incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-diethylaminoetanol, 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-tiol (sal "Tris"), diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaina, hidrabamina, colina, betaina, etilendiamina, glucosamina, metilglucosamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etylpiriperidina, resinas de poliamina, y similares (véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19).

"Cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad especificados o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el estado patológico y su gravedad, la edad del paciente que va a tratarse, y similares. La cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse de manera rutinaria por un experto en la técnica.

"Profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para proporcionar el compuesto parental, por ejemplo, mediante hidrólisis en el intestino o conversión enzimática en la sangre. Los ejemplos comunes incluyen, pero sin limitación, formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que porta un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, ésteres de alquilo (por ejemplo, con entre aproximadamente uno y aproximadamente seis carbonos) en los que el grupo alquilo es una cadena lineal o ramificada. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres de arilalquilo tales como, pero sin limitación, bencílo. Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, amidas primarias y alquilamidas secundarias y terciarias (por ejemplo, con entre aproximadamente uno y aproximadamente

seis carbonos). Las amidas y los ésteres de los compuestos de la presente invención pueden prepararse según procedimientos convencionales. Se proporciona una discusión meticulosa de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

"Metabolito" se refiere al producto de descomposición o producto final de un compuesto o su sal producida mediante metabolismo o biotransformación en el cuerpo animal o humano; por ejemplo, biotransformación en una molécula más polar tal como mediante oxidación, reducción o hidrólisis, o en un conjugado (véase Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 8^a ed., Pergamon Press, Gilman et al. (eds.), 1990). El metabolito de un compuesto descrito en el presente documento o su sal pueden a su vez ser un compuesto biológicamente activo en el cuerpo. Aunque un profármaco descrito en el presente documento cumpliría este criterio, es decir, forma un compuesto parental biológicamente activo descrito *in vivo*, se pretende que "metabolito" abarque los compuestos que no se contempla que han perdido un progrupo, sino más bien todos los otros compuestos que se forman *in vivo* tras la administración de un compuesto tal como se describe en el presente documento que mantiene las actividades biológicas descritas en el presente documento. Por lo tanto, un aspecto divulga compuestos de 2,4-pirimidindiamina que se contempla específicamente en el presente documento que son un metabolito de un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, un metabolito biológicamente activo se descubre de manera fortuita, es decir, no se ha realizado el diseño de un profármaco *per se*. Dicho de otra manera, los compuestos biológicamente activos formados de manera inherente como resultado de poner en práctica procedimientos tal como se describen en el presente documento, se contemplan y se divultan en el presente documento. "Solvato" se refiere a un complejo formado mediante combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas con disolventes, farmacéuticamente aceptables o no, tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos divulgados en el presente documento se contemplan en el presente documento y están abarcadas por la invención, al menos en términos generales.

"Tratar" o "tratamiento" tal como se utiliza en el presente documento, abarca el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferentemente un ser humano, que padece la enfermedad o afección de interés, e incluye:

- (i) prevenir que se produzca la enfermedad o afección en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección, pero todavía no se ha diagnosticado que la tiene;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, deteniendo o ralentizando su desarrollo;
- (iii) mitigar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocando la regresión de la enfermedad o afección o un síntoma de la misma; o
- (iv) estabilizar la enfermedad o afección.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "enfermedad" y "afección" pueden utilizarse de manera intercambiable o pueden ser diferentes en que el malestar o la afección particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología todavía no se ha descubierto) y por tanto no se ha reconocido aún como una enfermedad sino solo como una afección o un síndrome no deseado, del que los médicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específicos.

De manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Un experto en la técnica reconoce fácilmente dichos patrones de sustitución no permitidos.

Compuestos y composiciones

En el presente documento se divultan nuevos compuestos de 2,4-pirimidindiamina, profármacos de los compuestos, procedimientos para preparar los compuestos y procedimientos para utilizar estos compuestos en el tratamiento de afecciones en las que la selección como diana de la ruta o la modulación de JAK, incluida la inhibición, de cinasas de JAK, particularmente JAK3, son terapéuticamente útiles. Estas afecciones incluyen, pero sin limitación, leucemia, linfoma, rechazo de trasplante (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes de páncreas, rechazo de trasplante de corazón, rechazo de trasplante de riñón, rechazo de trasplante de hígado, rechazo de trasplante de pulmón), aplicaciones de trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad injerto contra huésped), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, diabetes) e inflamación (por ejemplo, asma, reacciones alérgicas, trastornos oculares). Dada la gravedad y la prevalencia de estas enfermedades y afecciones, se necesitan nuevos tratamientos.

Compuestos

Los compuestos, y sales de los mismos, descritos en el presente documento son generalmente pirimidin-2,4-diaminas, sustituidas en la posición 5 con varios grupos; sustituidas en la amina de la posición 2 con varios grupos aromáticos opcionalmente sustituidos y sustituidas en la amina de la posición 4 con uno de entre una benzo[d]oxazol-2(3H)-ona, una 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, una benzo[d]tiazol-2(3H)-ona, una benzo[d][1,3]ditiol-2-ona, una benzo[d][1,3]oxatiol-2-ona, una benzo[d][1,3]dioxol-2-ona, una [1,3]oxatiolo[4,5-b]piridin-2-ona, una tiazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-ona, una oxazolo[5,4-b]piridin-2(1H)-ona, una [1,3]oxatiolo[5,4-b]piridin-2-ona, una tiazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, una oxazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, una [1,3]dioxolo[4,5-b]piridin-2-ona, una [1,3]ditiolo[4,5-b]piridin-2-ona, una 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2(3H)-ona, una [1,3]oxatiolo[4,5-b]pirazin-2-ona, una tiazolo[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona, una oxazolo[5,4-b]pirazin-2(3H)-ona, una [1,3]dioxolo[4,5-b]pirazin-2-ona, una [1,3]ditiolo[4,5-b]pirazin-2-ona y una 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2(3H)-ona; cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos que incluyen restos de profármaco tal como se describen en el presente documento. Además de los grupos descritos anteriormente, las aminas N2 y N4 del sistema pirimidindiamina divulgado en el presente documento también pueden tener grupos alquilo y/o profármacos opcionalmente sustituidos.

En el presente documento se divultan compuestos de fórmula I:



I

en la que:

X e Y son cada uno independientemente O, S, S(O), SO₂ o NR¹;

cada R¹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, C(O)-alquilo C₁₋₆, CO₂-alquilo C₁₋₆ o R⁵⁰;

cada R⁵⁰ es -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, en el que A es O o S; cada R⁹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o arilalquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido; o alternativamente, dos R⁹, junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido o un heteroalaciclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido; R¹⁰ es R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)(R¹²)₂ o -P(O)(N(R¹²)₂)₂; cada R¹¹ es independientemente para cada aparición R^a o un grupo catiónico monovalente; o dos R¹¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros, o dos R¹¹ juntos representan un grupo catiónico divalente;

cada R¹² es independientemente para cada aparición R^c o -alquilo C₁₋₃-N(R^c)₂; o dos R¹², cada uno en nitrógenos separados de -P(O)(N(R¹²)₂)₂, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo bisamida de ácido fosfónico cíclico de 4-8 miembros; o un R¹² junto con R¹¹, del grupo -P(O)(OR¹¹)(N(R¹²)₂), junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfonamidato cíclico de 4-8 miembros;

el anillo A es un arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5 a 10 miembros;

cada R² es independientemente para cada aparición H, R^e, R^b, R^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -OR^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -SR^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -C(O)R^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -N(R^a)R^e en el que R^e está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -S(O)₂R^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -N(R^a)-S(O)₂R^e en el que R^e está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -B(OR^a)₂, -B(N(R^c)₂)₂, -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)₂, -C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N((C(R^a)₂)_mR^b)₂, -S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂ o -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b;

cada R^a es independientemente para cada aparición H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalaciclico de 3-10 miembros, heteroalaciclico de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada R^b es independientemente para cada aparición =O, -OR^a, -O-(C(R^a)₂)_m-OR^a, halo-alquilogli C₁₋₃, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^c)₂, -S(O)₂N(R^c)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^c)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(NR^a)-N(R^c)₂, -

C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^c)₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)₂, -OC(NH)-N(R^c)₂, -OC(NR^a)-N(R^c)₂, -N(R^a)-S(O)₂H, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)₂ o -[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)₂;

5 cada R^c es independientemente para cada aparición R^a o, alternativamente, dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroaciclico de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a y/o R^d;

10 15 cada R^d es =O, -OR^a, halo-alquiloxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, =S, -SR^a, =NR^a, -N(R^a)₂, halo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N3, -S(O)R^a, -S(O₂)R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)N(R^a)₂, -C(NOH)R^a, -C(NOH)N(R^a)₂, -OC(O)N(R^a)₂, -OC(NR^a)N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -(C(R^a)₂)_nOR^a, -N(R^a)-S(O₂)R^a, -C(O)-haloalquilo C₁₋₆, -S(O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -OC(O)R^a, -O(C(R^a)₂)_mOR^a, -S(C(R^a)₂)_mOR^a, -N(R^a)-haloalquilo C₁₋₆, -P(O)(OR^a)₂, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_mOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂, -[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)₂ o -N(R^a)C(O)haloalquilo C₁₋₆; o dos R^d, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente o totalmente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

20 cada R^e es independientemente para cada aparición alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroaciclico de 3-10 miembros, heteroalliciclico de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

p es 0, 1, 2, 3 o 4

25 cada m es 1, 2 o 3;

cada n es 0, 1, 2 o 3;

30 dos grupos R², tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^B;

Z¹ y Z² son cada uno independientemente CH, CR² o N;

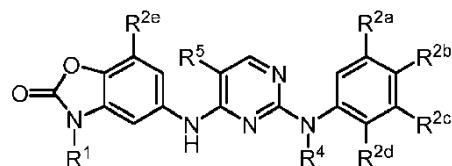
35 R³ es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R⁵⁰;

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R⁵⁰; y

40 R⁵ es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo, hidroxi, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^c)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a.

45 En una forma de realización, la fórmula estructural I incluye compuestos en los que el anillo A es un fenilo o un piridilo sustituido con uno o más grupos. En una forma de realización, el anillo A es un fenilo con al menos un grupo *para* con respecto al N2 de la pirimidindiamina. En otra forma de realización, el anillo A es un piridilo con al menos un grupo *para* con respecto al N2 de la pirimidindiamina. En una forma de realización más específica, el anillo A es un piridin-3-ilo (en el que el N2 de la pirimidindiamina se encuentra en la posición 3-ilo) con al menos un grupo *para* con respecto al N2 de la pirimidindiamina. En otra forma de realización más específica, el anillo A es un piridin-2-ilo (en el que el N2 de la pirimidindiamina se encuentra en la posición 2-ilo) con al menos un grupo *para* con respecto al N2 de la pirimidindiamina. En otras formas de realización, uno o dos grupos *meta* pueden reemplazar o aumentar el grupo *para* de las formas de realización descritas anteriormente. En todas las formas de realización anteriores, los grupos en las posiciones *para* y/o *meta* pueden incluir nitrógeno, por ejemplo, una amina opcionalmente sustituida, ya sea directamente unida al anillo A o en algunas formas de realización unida al anillo A mediante un alquieno. Dichas aminas opcionalmente sustituidas incluyen las definidas por -N(R^c)₂ como con respecto a la fórmula I. En una forma de realización específica, una amina opcionalmente sustituida se une al anillo A a través de un alquieno C₁₋₆. En una forma de realización aún más específica, la amina opcionalmente sustituida se une al anillo A a través de un alquieno C₁₋₃ y la amina, -N(R^c)₂ como con respecto a la fórmula I, está sustituida a su vez con un grupo -N(R^c)₂.

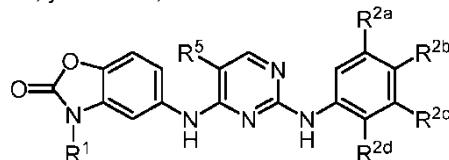
55 60 Tal como se ha mencionado, determinados compuestos divulgados en el presente documento tienen la fórmula estructural I en la que el anillo A es un fenilo sustituido con uno o más grupos R². Por lo tanto, en una forma de realización de la invención, los compuestos divulgados tienen la fórmula IA, IB o IC:



IA

en la que

- 5 (a) R^{2a} es H; R^{2b} es -alquilo C₁₋₃; R^{2c} es -Oalquilo C₁₋₃; y R^{2d} es F;
- (b) R^{2a} es H; R^{2b} es -Oalquilo C₁₋₃; R^{2c} es -Oalquilo C₁₋₃; y R^{2d} es H o F;
- (c) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son CH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es F; y R^{2d} es F;
- 10 (d) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son CH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es -OCH₃; y R^{2d} es F;
- (e) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son -OCH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es F; y R^{2d} es H o F;
- 15 (f) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son -OCH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es CH₃; y R^{2d} es F;
- (g) uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es CH₃; uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es -OCH₃; y uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es F; y R^{2d} es F;
- (h) R^{2a} es H; R^{2b} es CH₃; R^{2c} es -OCH₃; y R^{2d} es F;
- 20 (i) R^{2a} es H; R^{2b} es -OCH₃; R^{2c} es -OCH₃; y R^{2d} es F;



IB

aplicándose en la fórmula IB o bien (k) o bien (l)

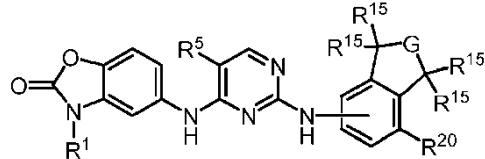
(k):

- 25 R¹ es H o R⁵⁰;
- R^{2a} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;
- 30 R^{2b} es - (CH₂)₁₋₂-OH;
- R^{2c} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;
- 35 R^{2d} es H o F; y
- R⁵ es H, halo, -CN, -alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a;

(l):

- 40 R¹ es H o R⁵⁰;
- R^{2a} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;
- R^{2b} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;
- 50 R^{2c} es - (CH₂)₁₋₂-OH;
- R^{2d} es H o F; y

R⁵ es H, halo, -CN, -alquilo C₁₋₆, nitro, -N (R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a



IC

en los que, en la fórmula IC:

- 5 R¹ es H o R⁵⁰; R⁵ es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a; R²⁰ es H o alquilo C₁₋₆; cada R¹⁵ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, o dos de R¹⁵, juntos en el mismo carbono, son oxo; y G es O; o
- 10 R¹ es H o R⁵⁰; R⁵ es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a; R²⁰ es H o alquilo C₁₋₆; cada R¹⁵ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, y dos de R¹⁵, juntos en el mismo carbono, son oxo; y G es NH;

Para cada una de las fórmulas IA, IB e IC, los restos restantes son tal como se definen a continuación:

- 15 R¹ es H, alquilo C₁₋₆, C(O)-alquilo C₁₋₆, CO₂-alquilo C₁₋₆ o R⁵⁰;
- 20 cada R⁵⁰ es -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, en el que A es O o S; cada R⁹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o arilalquilo C₇₋₁₆; o alternativamente, dos R⁹, junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o un heteroalaciclico de 3-8 miembros; R¹⁰ es R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ o -P(O)(N(R¹²)₂); cada R¹¹ es independientemente para cada aparición R^a o un grupo catiónico monovalente; o dos R¹¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros; cada R¹² es independientemente para cada aparición R^c o -alquilo C₁₋₃-N(R^c)₂; o dos R¹², cada uno en nitrógenos separados de -P(O)(N(R¹²)₂), junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo bisamida de ácido fosfónico cíclico de 4-8 miembros; o un R¹² junto con R¹¹, del grupo -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfonamidato cíclico de 4-8 miembros;
- 25 R^{2e} es H, R^e, R^b, R^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -OR^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -SR^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -N(R^a)R^e en el que R^e está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -B(OR^a)₂, -B(N(R^c)₂), -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)R^b, -C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N((C(R^a)₂)_mR^b)₂, -S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂ o -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b;
- 30 35 cada R^a es independientemente para cada aparición H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalaciclico de 3-10 miembros, heteroalaciclidalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;
- 40 45 cada R^b es independientemente para cada aparición =O, -OR^a, -O-(C(R^a)₂)_m-OR^a, halo-alquilo C₁₋₃, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N3, -S(O)R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^c)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)₂N(R^c)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(NR^a)-N(R^c)₂, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^c)₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)₂, -OC(NH)-N(R^c)₂, -OC(NR^a)-N(R^c)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)₂ o -[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^c)₂;
- 50 55 cada R^c es independientemente para cada aparición R^a o, alternativamente, dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroalaciclico de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a y/o R^d;
- 50 cada R^d es =O, -OR^a, halo-alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N3, -S(O)R^a, -S(O₂)R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)-N(R^a)₂, -C(NOH)R^a, -C(NOH)-N(R^a)₂, -OC(O)N(R^a)₂, -OC(NR^a)-N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[C(R^a)₂)_m-OR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂, -[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)₂ o -N(R^a)C(O)haloalquilo C₁₋₆; o dos R^d, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente o totalmente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

5 cada R^e es independientemente para cada aparición alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroaliciclico de 3-10 miembros, heteroalicicliclalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

10 5 cada m es 1, 2 o 3;

15 10 cada n es 0, 1, 2 o 3;

20 15 o dos de los grupos R^{2a-2d}, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^B;

25 20 R⁴ es H o alquilo C₁₋₆; y

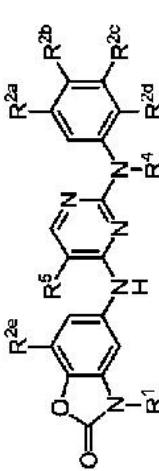
30 25 R⁵ es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a.

Como se ha mencionado, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina divulgados en el presente documento y sus profármacos, así como las sales de los mismos, también pueden estar en forma de hidratos, solvatos, y N-óxidos, 20 como es bien conocido en la técnica. Una forma de realización es una forma salina farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención 25 pueden formarse mediante medios convencionales, tales como haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble o en un disolvente tal como agua que se elimina al vacío, por liofilización, o por intercambio de aniones de una sal existente 30 por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuado. La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y sales e hidratos de los mismos, por ejemplo, una sal formato hidratada.

En el presente documento se divultan compuestos seleccionados de las tablas I y II, y un estereoisómero, un 35 tautómero, un profármaco, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Muchos compuestos descritos en el presente documento se prepararon como parentales, al menos una forma de sal o tanto parentales como una o más sales. Algunas sales específicas elaboradas, a las que se hace referencia por su designación en las tablas I - II, incluyen la sal de arginina: compuesto I-130; la sal de calcio: compuesto I-118; la sal de Tris: compuesto 40 I-132; sal dipotásica: compuesto I-136; la sal formato: compuestos I-1, 1-8, 1-16, 1-67, I-84 a I-87, I-157 a I-166, I-196, I-197, I-207 a I-209, II-4, II-5 y II-23 a II-25; la sal diformato: compuestos II-2 y II-3; la sal monotrifluoroacetato: 45 compuestos I-2 a I-7, I-10, I-11; I-13 a I-15, I-18, I-20 a I-22, I-24, I-29, I-32, I-35 a I-45, I-47 a I-49, I-51, I-54 a I-61, I-64 a I-66, I-68, I-69, I-71 a I-83, I-109 a I-112, I-116, I-117, I-120 a I-127, I-129, I-167, I-168, I-171 a I-185, I-187 a I-195, I-198 a I-202, II-1, II-6, II-7 y II-26 a II-28; la sal ditrifluoroacetato: compuestos I-89, I-90, I-95, I-97, I-103, I-104, I-169, I-170, I-186 y II-29 a II-31; la sal de ácido bencenosulfónico: compuestos I-107, I-108, I-131 y I-146; la sal de ácido sulfúrico: compuestos I-114 y I-151; la sal clorhidrato: compuesto I-156; la sal disódica: compuesto I-115; la sal mesilato: compuestos I-106 e I-137; la sal de ácido pamico: compuesto I-135; y la sal de lisina: compuesto I-216. Con referencia continua a las tablas I y II, determinados compuestos ilustrados como compuestos parentales se prepararon como una o más formas salinas tal como se indica en el párrafo anterior y en los detalles de caracterización proporcionados en el presente documento.

45 Como reconocerá un experto en la técnica, las presentes fórmulas incluyen otras formas salinas además de las descritas específicamente en el presente documento. De forma similar, un experto en la técnica entenderá que las fórmulas divulgadas en el presente documento abarcan solvatos, tales como hidratos.

Tabla I

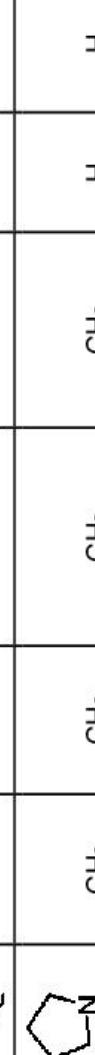


Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-1	H	H	F	H	CH ₃	CN	H	H
I-2	H	H	H	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-3	H	H	H	H	H	C(O)NH ₂	H	H
I-4	H	H	Cl	H	H	H	H	H
I-5	H	H	Cl	H	CH ₃	CH ₃	H	H
I-6	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-7	H	H	Cl	H	F	OCH ₃	F	H
I-8	H	H	Cl	Cl	H	F	H	H
I-9	H	H	Cl	H	CH ₃	CF ₃	H	H
I-10	H	H	Cl	CH ₃	H	CH ₃	H	H
I-11	H	H	Cl	H	C(O)NH ₂	H	H	H
I-12	H	H	Cl	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-13	H	H	H	F	H	F	H	H
I-14	H	H	Cl	F	H	F	H	H
I-15	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H	H
I-16	H	H	A	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-17	H	H	CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-18	H	H	HC≡C	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-19	H	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	F	H
I-20	H	H	F	H	H	OCH ₃	F	H
I-21	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	F	H

Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-22	H	H	A	H	H	OCH ₃	F	H
I-23	H	H	H	H	H	OCH ₃	F	H
I-24	H	H	CH ₃	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H
I-25	H	H	CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H	H	H
I-26	H	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃
I-27	H	H	CH ₃	H	A	OCH ₃	F	H
I-28	H	H	CH ₃	H	A	H	F	H
I-29	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	F	H
I-30	H	H	CH ₃	H	CH ₂ C(O)H	H	H	H
I-31	H	H	CH ₃	H	H	C≡CH	H	H
I-32	H	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-33	H	H	Cl	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-34	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	NH ₂	H	H
I-35	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-36	H	H	Cl	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-37	H	H	F	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-38	H	H	H	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-39	H	H	CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	H
I-40	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-41	H	H	NO ₂	H	H	H	H	H
I-42	H	H	NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-43	H	H	NO ₂	H	F	OCH ₃	F	H
I-44	H	H	NO ₂	H	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-45	H	H	NO ₂	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-46	H	H	CH ₃	CH ₃	CD ₃	CH ₃	H	H
I-47	H	H	NO ₂	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-48	H	H	CO ₂ CH ₃	H	F	OCH ₃	F	H

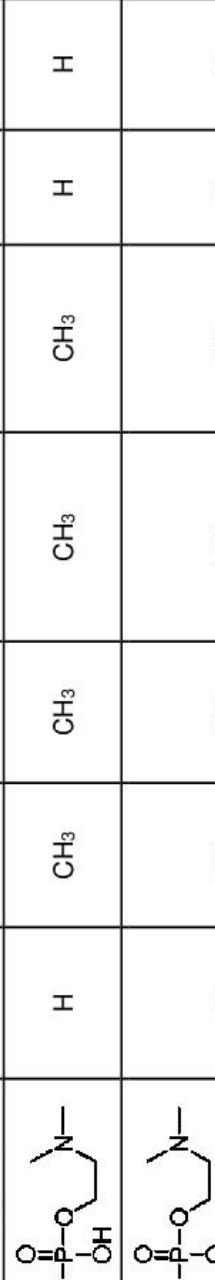
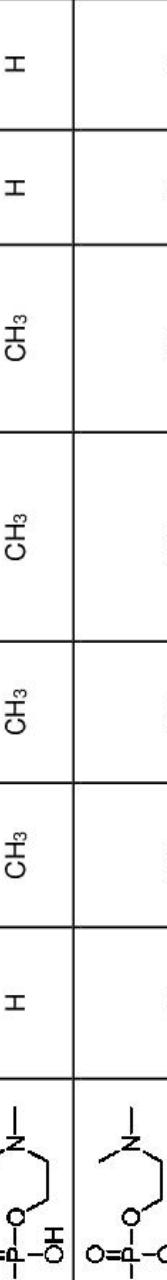
Comp.	R ¹	R ⁵	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-49	H	H	CO ₂ H	CH ₃	CH ₃		CH ₃	H	H
I-50	H	H	CH ₃	H	OCH ₃		OCH ₃	F	H
I-51	H	H	Cl	H	OCH ₃		OCH ₃	F	H
I-52	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃		OCH ₃	H	H
I-53	H	H	CH ₃	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃		F	H
I-54	H	H	CO ₂ CH ₃	H	C(O)NH ₂	H		H	H
I-55	H	H	CO ₂ C H ₃	OCH ₃	H	CF ₃	H	H	H
I-56	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	H
I-57	H	H	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H	H
I-58	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	F	OCH ₃	H	H	H
I-59	H	H	CO ₂ C H ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H	H
I-60	H	H	NO ₂	H	C(O)NH ₂	H	H	H	H
I-61	H	F	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃		F	H	H
I-62	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃		F	H	H
I-63	H	H	CH ₂ O H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H
I-64	H	H	CH ₃	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	H
I-65	H	H	CH ₃	H	H	CH=CH ₂	H	H	H
I-66	H	H	Cl	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H	H
I-67	H	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	F	H	H
I-68	H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	F	H	H
I-69	H	H	Cl	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	H
I-70	H	H	F	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	H
I-71	H	H	Cl	H	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	F	H	H
I-72	H	H	CH ₃	H	H	CN	F	H	H
I-73	H	H	Cl	H	H	CN	F	H	H
I-74	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H	H
I-75	H	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	F	H	H

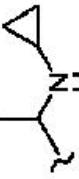
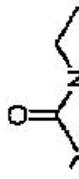
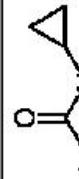
Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-76	H	H	Cl	H	OCH ₃	H	F	H
I-77	H	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-78	H	H	Cl	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	H
I-79	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-80	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-81	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-82	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-83	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	H	H
I-84	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
I-85	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	H	H
I-86	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
I-87	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	N(H)CH ₂ CH ₃	H	H
I-88	H		CH ₃	CH ₃		CH ₃	H	H
I-89	H		CH ₃	CH ₃		CH ₃	H	H

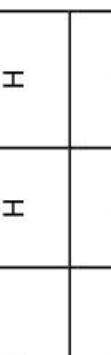
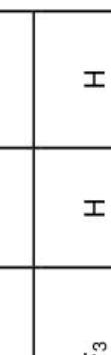
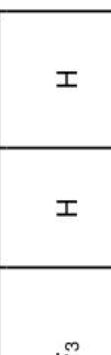
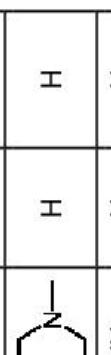
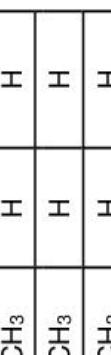
Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-90	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-91	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-92	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-93	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-94	H		t-BOC	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

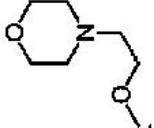
Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-95	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-96	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-97	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-98	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-99	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-100				CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H

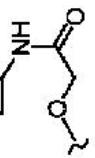
Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-101	H	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	F	H
I-102	H	H	CH ₃	H	OC(CD ₃) ₃	OC(CD ₃) ₃	F	H
I-103	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H
I-104	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	H	H
I-105	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-106	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-107	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-108	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-109	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-110	H	CH ₃	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-111	H	F	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-112	H	F	F	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-113	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-114	H	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-115	CH ₂ OP(O)(ONa) ₂	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-116	H	H	CH ₃	OH	F	CH ₃	H	H
I-117	H	H	CH ₃	OH	CH ₃	CH ₃	H	H
I-118	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-119	H	H	F	OCH ₃	H	H	F	H
I-120	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	F	H	H
I-121	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	F	H	H
I-122	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	F	H
I-123	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	H	F	H
I-124	H	H	CH ₃	OCH ₃	Cl	CH ₃	H	H
I-125	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-126	NCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-127	NCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	F	CH ₃	H	H

Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-128	H	H	CH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
I-129	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-130	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-131	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-132	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-133		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-134		H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-135	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-136	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-137	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-138	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	H
I-139	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃
I-140	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	CH ₃	H	H
I-141	H	H	CH ₃	CO ₂ CH ₂ Ph	CH ₃	H	H	
I-142	H	H	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	
I-143	H	H	CH ₃	CH ₂ OH ₃	CH ₃	H	H	
I-144	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	H	
I-145	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ H	H	H	
I-146	H	H	CH ₃	F	CH ₃	H	H	
I-147	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	H	H	

Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-148	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
I-149	H	H	CH ₃	CH ₃	A	CH ₃	H	H
I-150	H	H	CH ₃	CH ₃	CO ₂ -t-Bu	CH ₃	H	H
I-151	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-152	H	H	CH ₃	H	CH ₃	CO ₂ H	H	H
I-153	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃	H	H
I-154	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CH ₂ OH	H	H
I-155	H	H	CH ₃	CH ₃	F	CO ₂ H	H	H
I-156	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-157	H	F	H	C(O)CH ₃	H	H	H	H
I-158	H	H	F	H		H	H	H
I-159	H	H	F	H		H	H	H
I-160			H	F		H	H	H
I-161	H	H	F	H		H	H	H

Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-162	H	H	F	H		H	H	H
I-163	H	H	F	H		H	H	H
I-164	H	H	F	H		OCH ₃	H	H
I-165	H	H	F	H		CF ₃	H	H
I-166	H	H	F	H		CF ₃	H	H
I-167	H	H	F	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	H
I-168	H	H	F	H	F	SO ₂ CH ₃	H	H
I-169	H	H	F	F	H		H	H
I-170	H	H	F	F	H		H	H
I-171	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H
I-172	H	CH ₃	F	H	H	SO ₂ CH ₃	H	H
I-73	H	F	H	F	F	SO ₂ CH ₃	H	H
I-174	H	F	F	H	H	SO ₂ CH ₂	H	H

Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-175	H	H	F	CH ₃	H	H	H	H
I-176	H	CH ₃	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	H
I-177	H	CH ₃	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	H
I-178	H	CH ₃	F	H	OCH ₃	CH ₃	H	H
I-179	H	F	F	OCH ₃	H	CH ₃	H	H
I-180	H	F	F	H	OCH ₃	CH ₃	H	H
I-181	H	H	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-182	H	H	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-183	H	CH ₃	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-184	H	F	F	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-185	H	H	F	Cl	OCH ₃	OCH ₃	H	H
I-186	H	H	F	CH ₃		CH ₃	H	H
I-187	H	F	F	CH ₃	H	CH ₃	H	H
I-188	H	F	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-189	H	F	F	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-190	H	CH ₃	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-191	H	F	F	OCH ₃	F	CH ₃	H	H
I-192	H	CH ₃	F	H	F	OCH ₃	F	H
I-193	H	F	F	H	F	OCH ₃	F	H
I-194	H	H	F	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-195	H	H	F	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-196	H	H	F	H	OCH ₃	H	H	H
I-197	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₂ H	H	H
I-198	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₂ H	H	H

Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-199	H	H	F	OCH ₃	H	CH ₂ F	H	H
I-200	H	H	F	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H
I-201	H	H	F	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H
I-202	H	H	F	H	CH ₃	H	H	H
I-203	H	H	F	H	CH ₃	piridin-4-ilo	H	H
I-204	H	H	F	H	CH ₃	piridin-3-ilo	H	H
I-205	H	H	F	H	F	piridin-4-ilo	H	H
I-206	H	H	F	H	F	piridin-3-ilo	H	H
I-207	H	H	F	OCH ₃	piridin-4-ilo	H	H	H
I-208	H	H	F	H	OCH ₃	piridin-4-ilo	H	H
I-209	H	H	F	H	OCH ₃	piridin-3-ilo	H	H
I-210	H	H	F	H	H	CH(OH)CF ₃	H	H
I-211	H	H	F	OCH ₃	H	CF ₃	H	H
I-212	H	H	F	H	OCH ₃	CF ₃	H	H
I-213	H	H	F	H	OCH ₃		H	H
I-214	H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-215	H	H	F	CH ₃	F	CH ₃	H	H
I-216	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-217	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
I-218	H	H	CH ₃	H	F	OCH ₂ CH ₃	F	H
I-219	H	H	CH ₃	H	F	OCH(CH ₃) ₂	F	H
I-220	H	H	CH ₃	H	CH ₂ NH ₂	H	H	H
I-221	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCH ₃	H	H
I-222	H	H	CD ₃	CH ₃	F	OCDF ₃	H	H

Comp.	R ¹	R ^{2e}	R ⁵	R ^{2a}	R ^{2b}	R ^{2c}	R ^{2d}	R ⁴
I-223	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	H
I-224	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₃	OCD ₃	H	H
I-225	H	H	CD ₃	CH ₃	CH ₂ OH	OCH ₃	H	H
I-226	CH ₂ OP(O)[OC(CH ₃) ₃] ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-227	CH ₂ OP(O)OH[OC(CH ₃) ₃]	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-228	CH ₂ OP(O)(OH) ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-229	CH ₂ OP(O)(ONa) ₂	H	CD ₃	CH ₃	F	OCD ₃	H	H
I-230	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂ OH	CH ₃	H	H
I-231	H	H	CH ₃	OCH ₃	C(O)OH	CH ₃	H	H

Tabla II		
Cmp.	R ⁵	
II-1	F	
II-2	F	
II-3	F	
II-4	F	
II-5	F	
II-6	NO ₂	
II-7	CO ₂ CH ₃	
II-8	CH ₃	
II-9	CH ₃	
II-10	CH ₃	

Tabla II		
Cmp.	R ⁵	
II-11	CH ₃	
II-12	CH ₃	
II-13	CH ₃	
II-14	CH ₃	
II-15	CH ₃	
II-16	CH ₃	
II-17	CH ₃	
II-18	CH ₃	
II-19	CH ₃	

Tabla II

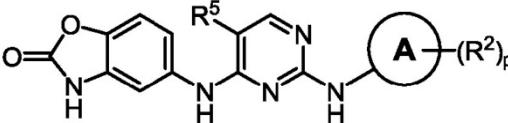
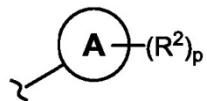
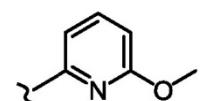
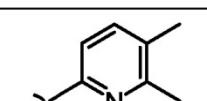
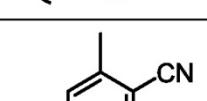
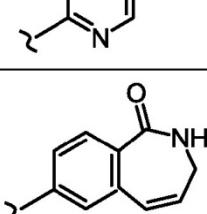
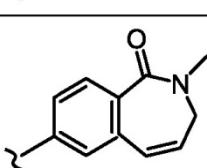
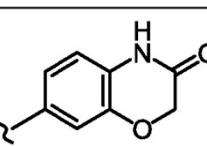
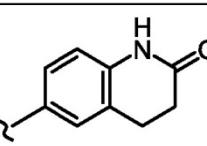
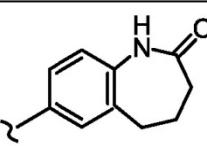
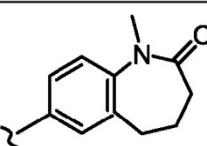
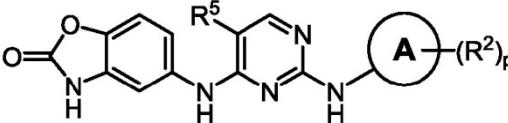
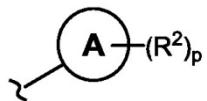
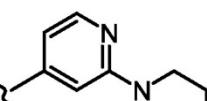
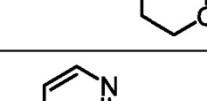
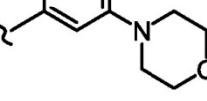
		
Cmp.	R ⁵	
II-20	CH ₃	
II-21	CH ₃	
II-22	CH ₃	
II-23	F	
II-24	F	
II-25	F	
II-26	F	
II-27	F	
II-28	F	

Tabla II

		
Cmp.	R ⁵	
II-29	CH ₃	
II-30	F	
II-31	CH ₃	

Descripción de profármacos

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden incluir grupos funcionales que pueden enmascararse con progrupos para crear profármacos. Dichos profármacos habitualmente son, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en su forma farmacéutica activa. De hecho, muchos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en la presente divulgación incluyen prorrestos que se hidrolizan o se escinden de otro modo en condiciones de uso. Por ejemplo, los grupos ésteres experimentan comúnmente una hidrólisis catalizada por ácido para producir el ácido carboxílico parental cuando se exponen a las condiciones ácidas del estómago o hidrólisis catalizada por base cuando se exponen a las condiciones básicas del intestino o la sangre. Por lo tanto, cuando se administran a un sujeto por vía oral, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina que incluyen restos éster pueden considerarse profármacos de su ácido carboxílico correspondiente, independientemente de si la forma de éster es farmacológicamente activa.

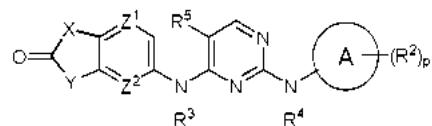
El mecanismo mediante el cual el o los progrupos se metabolizan no es crítico y puede provocarse, por ejemplo, mediante hidrólisis en las condiciones ácidas del estómago, tal como se ha descrito anteriormente, y/o mediante enzimas presentes en el aparato digestivo y/o tejidos u órganos del cuerpo. De hecho, el o los progrupos pueden seleccionarse para que se metabolicen en un sitio particular en el interior del cuerpo. Por ejemplo, muchos ésteres se escinden en las condiciones ácidas encontradas en el estómago. Los profármacos divulgados que están diseñados para escindirse químicamente en el estómago para dar la 2,4-pirimidindiamina activa pueden emplear progrupos que incluyen dichos ésteres. Alternativamente, los progrupos pueden diseñarse para metabolizarse en presencia de enzimas tales como esterasas, amidasas, lipolasas y fosfatases, incluyendo ATPasas y cinasa, etc. Los progrupos que incluyen enlaces que pueden metabolizarse *in vivo* se conocen bien e incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, éteres, tioéteres, siliéteres, sililitioéteres, ésteres, tioésteres, carbonatos, tiocarbonatos, carbamatos, tiocarbamatos, ureas, tioureas y carboxamidas. En algunos casos, puede seleccionarse un grupo "precursor" que se oxida mediante enzimas oxidativas tales como, por ejemplo, citocromo P₄₅₀ del hígado, para dar un grupo metabolizable.

En los profármacos divulgados, cualquier resto funcional disponible puede enmascararse con un progruppo para proporcionar un profármaco. Los grupos funcionales dentro de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina que pueden enmascararse con progrupos para su inclusión en un prorrosto incluyen, pero sin limitación, aminas (primarias y secundarias), hidroxilos, sulfanilos (tioles) y carboxilos. En la técnica se conoce una amplia diversidad de progrupos, así como los prorrestos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos para proporcionar profármacos. Por ejemplo, puede enmascararse un grupo funcional hidroxilo como un prorrosto sulfonato, éster o carbonato, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Puede enmascararse un grupo funcional amino como un prorrosto amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Puede enmascararse un grupo carboxilo como un prorrosto éster (incluyendo siliésteres y tioésteres), amida, o hidrazida, que puede hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus prorrestos respectivos resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Todos estos progrupos, solos o en combinaciones, pueden incluirse en los profármacos divulgados.

En algunas formas de realización de los compuestos 2,4-pirimidindiamina divulgados y procedimientos de uso de los compuestos divulgados en el presente documento, el o los progrupos pueden unirse a cualquier amina primaria o secundaria disponible, incluidos, por ejemplo, el átomo de nitrógeno N2 de la 2,4-pirimidindiamina, el átomo de nitrógeno N4 de la 2,4-pirimidindiamina, y/o un átomo de nitrógeno primario o secundario incluido en un sustituyente en la 2,4-pirimidindiamina.

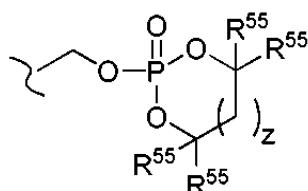
Tal como se ha indicado anteriormente, la identidad del progruppo no es crítica, siempre que pueda metabolizarse en las condiciones de uso deseadas, por ejemplo, en las condiciones ácidas encontradas en el estómago y/o mediante enzimas encontradas *in vivo*, para proporcionar un grupo biológicamente activo, por ejemplo, las 2,4-pirimidindiaminas descritas en el presente documento. Por lo tanto, expertos en la técnica apreciarán que el progruppo puede incluir virtualmente cualquier grupo protector de hidroxilo, amina o tiol conocido o descubierto posteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos protectores adecuados pueden encontrarse, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene & Wuts, 2^a ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 (especialmente las páginas 10-142 (alcoholes, 277-308 (tioles) y 309-405 (aminas) referidas en el presente documento como "Green & Wuts").

Un progruppo particularmente útil empleado en los ejemplos de compuestos divulgados es -CH₂OP(OH)₂ así como ésteres, ésteres de ácido mixtos y sales del mismo. En algunas formas de realización, el progruppo -CH₂OP(OH)₂ se une por medio de un átomo de nitrógeno, anular o no, de la molécula parental. Puede haber más de un progruppo de este tipo. Por lo tanto, una forma de realización es un compuesto de fórmula I,

**I**

o un solvato del mismo, en la que A, X, Y, Z^1 , Z^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y p son tal como se han descrito en el presente documento anteriormente, y al menos uno de R^1 (cuando esté presente), R^3 y R^4 es R^{50} ; en la que R^{50} es $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; cada R^{11} es independientemente para cada aparición H, alquilo C_{1-6} o un grupo catiónico monovalente, o dos R^{11} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros

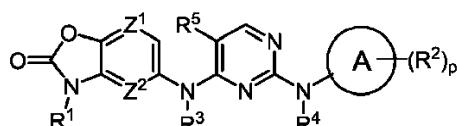
5



en el que cada R^{55} es independientemente para cada aparición H, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heteroalociclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido, arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido, arilalquilo C_{7-20} opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo de 6-15 miembros opcionalmente sustituido; z es 0, 1, 2 o 3; o dos R^{11} juntos representan un grupo catiónico orgánico o inorgánico divalente, en el que los ejemplos de grupos catiónicos inorgánicos incluyen los seleccionados de entre Ba^{2+} , Bi^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Ni^{2+} , Sr^{2+} y Zn^{2+} .

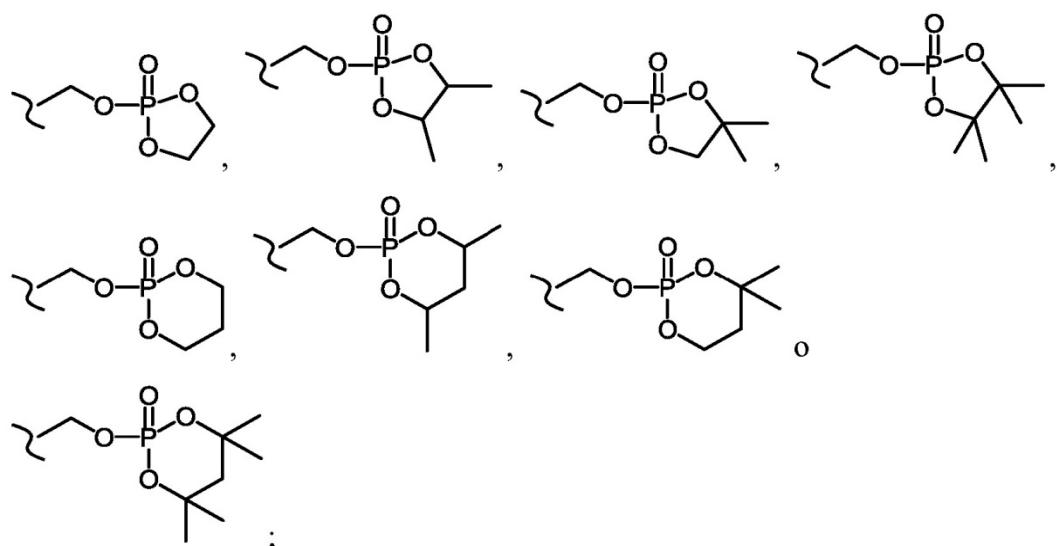
15

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula II

**II**

20

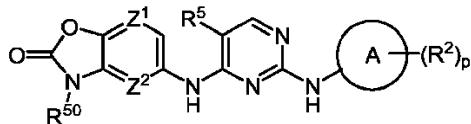
o solvato del mismo, en la que A, Z^1 , Z^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y p son tal como se han descrito en el presente documento anteriormente, y al menos uno de R^1 , R^3 y R^4 es R^{50} ; en el que R^{50} es $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$; cada R^{11} es independientemente para cada aparición H, alquilo C_{1-6} o un grupo catiónico monovalente, o dos R^{11} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 5 o 6 miembros, en el que $-CH_2OP(O)(OR^{11})_2$ es



25

o dos R^{11} juntos representan un grupo catiónico divalente farmacéuticamente aceptable, que incluye a modo de ejemplo los seleccionados de entre Ca^{2+} , Mg^{2+} y Zn^{2+} .

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula III

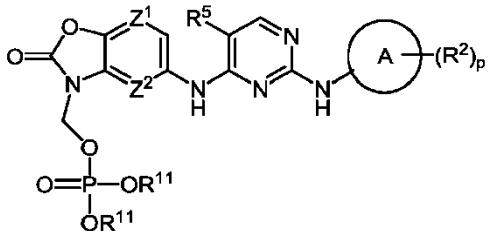


III

o solvato del mismo, en la que A, Z¹, Z², R², R⁵ y p son tal como se han descrito en el presente documento anteriormente, y R⁵⁰ es -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂; cada R¹¹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆, Li⁺, K⁺, HOCH₂CH₂N(CH₃)₃⁺, Na⁺ o NH₄⁺; o dos R¹¹ juntos representan un grupo catiónico divalente seleccionado de entre Ca²⁺, Mg²⁺ y Zn²⁺.

Otra forma de realización es un compuesto de fórmula IV

10

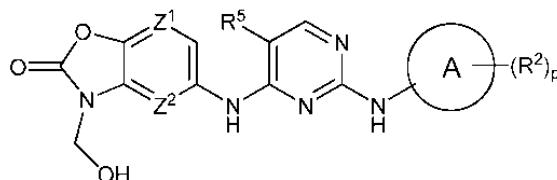


IV

o solvato del mismo, en la que A, Z¹, Z², R², R⁵ y p son tal como se han descrito en el presente documento anteriormente, y cada R¹¹ es independientemente para cada aparición H, t-butilo, Li⁺, HOCH₂CH₂N(CH₃)₃⁺, K⁺, Na⁺ o NH₄⁺; o dos R¹¹ juntos representan un grupo catiónico divalente seleccionado de entre Ca²⁺, Mg²⁺ y Zn²⁺.

Para cada una de las formas de realización de profármaco descritas en los cuatro párrafos anteriores con respecto a las fórmulas I, II, III y IV, se aplica cada una de las formas de realización con respecto a la fórmula I, IA, IB e IC anteriores. Dicho de otra manera, para cada una de las formas de realización descritas en el presente documento con respecto a las fórmulas I, IA, IB e IC anteriores, existe otra forma de realización en la que se aplican las formas de realización de profármaco específicas descritas en los cuatro párrafos anteriores.

Aunque sin pretender vincularse a ninguna teoría de operación particular, se cree que los progrupos -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂, por ejemplo, según la fórmula IV, se metabolizan dando compuestos activos a través del correspondiente intermedio de hidroximetilamina ilustrado a continuación:



Tales compuestos de hidroximetilamina, aunque son típicamente aislables en condiciones controladas, se sabe que son inestables en condiciones fisiológicas y diversos intervalos de pH en los que se hidrolizan *in vivo* para producir formaldehído y la sustancia de fármaco activa. Basándose en esta observación, compuestos tales como los descritos en el presente documento incluyen progrupos hidroximetilo que pueden metabolizarse *in vivo*, por ejemplo por las condiciones ácidas del estómago y/o mediante enzimas presentes en el aparato digestivo u otros órganos y/o tejidos o fluidos con el cuerpo, para producir la sustancia de fármaco activa 2,4-pirimidindiamina.

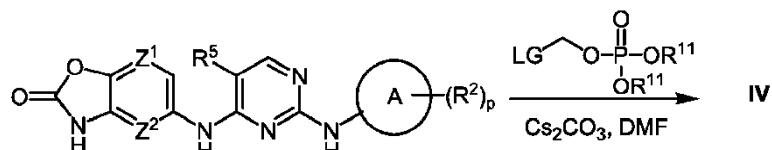
Además, se espera que los análogos amino y tio de estas hidroximetilaminas sean igualmente inestables en condiciones fisiológicas y también se hidrolicen *in vivo* dando el fármaco activo 2,4-pirimidindiamina. Por consiguiente, los compuestos descritos en el presente documento incluyen estos compuestos amino primario y tiol correspondientes. Además, la divulgación incluye compuestos en los que los grupos amina primaria, tiol y hidroxi se enmascaran con grupos "protectores" que se retiran en condiciones fisiológicas de uso para producir los compuestos hidroximetilo, tiolmetilo y aminometilo correspondientes, es decir, con estos "grupos protectores" estos compuestos producirán igualmente profármacos adecuados.

La idoneidad de cualquier progrupo en particular para un modo de administración deseado puede confirmarse en ensayos bioquímicos. Por ejemplo, si un profármaco se administra mediante inyección en un tejido u órgano en particular y se conocen las identidades de la o las diversas enzimas expresadas en el tejido u órgano, el profármaco particular puede analizarse para determinar su metabolismo en ensayos biológicos con la o las enzimas aisladas.

Como alternativa, el profármaco particular puede analizarse para determinar su metabolismo para dar el compuesto activo 2,4-pirimidindiamina con tejidos y/o extractos orgánicos. El uso de tejidos y/o extractos orgánicos puede ser particularmente conveniente cuando la o las identidades de las enzimas expresadas en los tejidos u órganos diana son desconocidas o en los casos en los que las enzimas aisladas no están convenientemente disponibles. Un experto

5 en la técnica será capaz de seleccionar fácilmente los progrupos que tienen propiedades metabólicas (tales como cinéticas) adecuadas para aplicaciones particulares usando dichos ensayos *in vitro*. Los profármacos específicos también podrían analizarse para determinar un metabolismo adecuado en modelos animales *in vitro*.

10 Los compuestos descritos en el presente documento que portan el progrupo -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂ pueden sintetizarse, por ejemplo, tal como se representa a continuación para los compuestos de fórmula IV.



15 Típicamente, el protón presente en el NH del anillo de oxazolidinona puede alquilarse selectivamente con el reactivo fosfonato apropiado, en el que LG es un grupo saliente adecuado, para formar compuestos descritos en el presente documento, en este caso de fórmula IV. La descripción adicional de cómo producir progrupos de fórmula -CH₂OP(O)(OR¹¹)₂ tal como se describe en el presente documento se enseña específicamente en la patente de Estados Unidos N° 7.449.458, titulada "Pirimidinediamine Prodrugs and their Uses".

20 Un experto en la técnica apreciará que los compuestos que se describen en el presente documento pueden mostrar el fenómeno de tautomerismo, isomerismo conformacional, isomerismo geométrico y/o isomerismo óptico. Por ejemplo, los compuestos y profármacos que se describen en el presente documento pueden incluir uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y como consecuencia pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de enlace doble (tales como, isómeros geométricos), enantiómeros, diasterómeros y mezclas de los mismos, tales como 25 mezclas racémicas. Como otro ejemplo, los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en varias formas tautoméricas, que incluyen la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Como los diversos nombres de compuestos, fórmulas y compuestos dibujados dentro de la memoria descriptiva y las reivindicaciones 30 pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas o isoméricas geométricas, se entenderá que la invención abarque cualquier forma tautomérica, isomérica conformacional, isomérica óptica y/o isomérica geométrica de los compuestos descritos en el presente documento, así como mezclas de las diversas formas isoméricas diferentes. En casos de rotación limitada, por ejemplo alrededor 35 de la estructura central de 2,4-pirimidindiamina, también son posibles atropisómeros y también se incluyen específicamente en los compuestos que se describen en el presente documento. Se pretende que los compuestos abarcados en el presente documento sean, con la excepción de formas de isomerismos, químicamente estables y aislables.

Tal como entenderá un experto en la técnica, determinados átomos aparecen en más de una forma isotópica. Por ejemplo el hidrógeno aparece como protio (¹H), deuterio (²H) y tritio (³H), y el carbono aparece de forma natural como 40 tres isótopos diferentes, ¹²C, ¹³C y ¹⁴C. Por lo tanto, las fórmulas divulgadas en el presente documento incluyen compuestos que tienen una o más formas isotópicas diferentes de determinados elementos, incluidos el hidrógeno y el carbono. Un experto en la técnica reconocerá que cualquier átomo en cualquier posición de los compuestos divulgados puede estar isotópicamente enriquecido, marcado con al menos un isótopo, o combinaciones de los mismos, con cualquier isótopo conocido actualmente o que se descubrirá en el futuro. Los ejemplos particulares de isótopos incluyen isótopos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, fósforo, halógenos (por ejemplo cloro, flúor, 45 bromo y yodo) y combinaciones de los mismos. En una forma de realización, los compuestos divulgados en el presente documento se proporcionan en una forma isotópicamente enriquecida. En ejemplos particulares, los compuestos de fórmula I están enriquecidos en deuterio con respecto a protio. En una forma de realización, uno o más grupos adjuntos al anillo A tienen deuterio en lugar de H. En otra forma de realización, un grupo alquilo en R⁵ tiene deuterio en lugar de H. El deuterio tiene una abundancia natural de aproximadamente el 0,015%. Por consiguiente, aproximadamente 50 por cada 6.500 átomos de hidrógeno que se producen en la naturaleza, hay un átomo de deuterio. En el presente documento se divultan compuestos enriquecidos en deuterio en una o más posiciones. Por lo tanto, los compuestos que contienen deuterio de la descripción tienen deuterio en una o más posiciones (si puede ser el caso) en una abundancia superior al 0,015%.

55 En una forma de realización, un compuesto de fórmula I en una posición que se designa que tiene deuterio, tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 2000 (incorporación de deuterio del 30%) en cada átomo designado como deuterio en el compuesto, o al menos 3000 (incorporación de deuterio del 45%).

60 En otras formas de realización, un compuesto de fórmula I tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio del 52,5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio del 60%), al menos 4500 (incorporación de deuterio del 67,5 %),

al menos 5000 (incorporación de deuterio del 75%), al menos 5500 (incorporación de deuterio del 82,5%), al menos 6000 (incorporación de deuterio del 90%), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio del 95%), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio del 97%), al menos 6600 (incorporación de deuterio del 99%), o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio del 99,5%).

5 Composiciones farmacéuticas

Otra forma de realización es una composición farmacéutica que incluye un compuesto tal como se ha descrito en cualquiera de las formas de realización del presente documento. Las composiciones farmacéuticas descritas en el 10 presente documento pueden producirse por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las 15 composiciones pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o adyuvantes fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento del compuesto activo en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente.

15 El compuesto de 2,4-pirimidindiamina puede formularse en las composiciones farmacéuticas *per se*, o en forma de un hidrato, un solvato, un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como se describe en el presente documento. Normalmente, dichas sales son más solubles en disoluciones acuosas que los ácidos y las bases libres 20 correspondientes, pero también pueden formarse sales que tengan una solubilidad más baja que los ácidos y las bases libres correspondientes.

Una forma de realización divulgada en el presente documento es una formulación farmacéutica que incluye un 25 compuesto de fórmula I tal como se describe en el presente documento, o un profármaco del mismo, y al menos un excipiente, un diluyente, un conservante, un estabilizante farmacéuticamente aceptables o una mezcla de los mismos.

25 Los compuestos pueden proporcionarse en una diversidad de formulaciones y dosificaciones. Los compuestos pueden proporcionarse en una forma farmacéuticamente aceptable, incluidas aquellas en las que el compuesto puede 30 formularse en las composiciones farmacéuticas *per se*, o en forma de un hidrato, un solvato, un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como se describen en el presente documento. Normalmente, tales sales son más solubles en disoluciones acuosas que los ácidos y las bases libres correspondientes, pero también pueden formarse 35 sales que tengan una solubilidad más baja que los ácidos y las bases libres correspondientes. Debe entenderse que la referencia al compuesto, el compuesto de 2,4-pirimidindiamina, o "activo" en las discusiones de formulaciones también se pretende que incluya, en su caso como es conocido por los expertos en la técnica, la formulación de los profármacos de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina.

35 En una forma de realización, los compuestos se proporcionan como sales farmacéuticamente aceptables no tóxicas, tal como se ha indicado anteriormente. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos 40 descritos en el presente documento incluyen sales de adición de ácido tales como las formadas con ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Las sales de grupos amina también pueden incluir sales de amonio cuaternario en 45 las que el átomo de nitrógeno del amino porta un grupo orgánico adecuado tal como un resto alquilo, alquenilo, alquinilo o alquilo sustituido. Además, cuando los compuestos divulgados en el presente documento portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas del mismo pueden incluir sales metálicas tales como sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; y sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio.

45 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden 50 presentarse de manera conveniente en forma unitaria de dosificación y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, por ejemplo, asociando uniformemente y estrechamente el principio activo con un vehículo líquido, un vehículo sólido 55 finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto terapéutico deseado.

55 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden administrarse mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), mediante inhalación de pulverización nasal, por vía vaginal, rectal, sublingual, uretral (por ejemplo, suppositorio uretral) o tópica (por ejemplo, gel, pomada, crema, aerosol, etc.) y pueden formularse, solos o juntos, en 60 formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen vehículos, adyuvantes, excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables convencionales no tóxicos apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos y monos, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser eficaces en seres humanos.

65 La administración de los compuestos descritos en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede realizarse por medio de cualquiera de los modos de administración o agentes aceptados que sirven para utilidades similares. Por lo tanto, la administración puede ser, por ejemplo, por vía oral, por vía nasal, por vía parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea), por vía tópica,

por vía transdérmica, por vía intravaginal, por vía intravesical, por vía intracisternal o por vía rectal, en forma de formas farmacéuticas sólidas, semisólidas, de polvo liofilizado o líquidas, tales como por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina duras y blandas elásticas, polvos, soluciones, suspensiones, o aerosoles, o similares, preferentemente en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración simple de dosis precisas.

5 Para la administración tópica, el o los compuestos selectivos de JAK pueden formularse como disoluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., tal como se conoce bien en la técnica. Tales formulaciones pueden incluirse en un parche u otra formulación o sistema de administración transdérmica, por ejemplo, una formulación con ingredientes diseñados específicamente para ayudar al transporte del compuesto a través de la piel y al interior de los tejidos corporales.

10 Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para la administración mediante inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal) así como las diseñadas para la administración transdérmica, transmucosal, oral o pulmonar.

15 15 Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del o de los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o de dispersión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, y pueden 20 contener conservantes añadidos.

25 Alternativamente, la formulación inyectable puede proporcionarse en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, incluidos, pero sin limitación, agua exenta de pirógenos estéril, tampón y solución de dextrosa, antes de su uso. Para este fin, el o los compuestos activos pueden secarse mediante cualquier técnica conocida en la técnica, tal como liofilización, y reconstituirse antes de su uso.

30 Para la administración transmucosal, se usan penetrantes apropiados para que la barrera sea permeable en la formulación. Dichos penetrantes se conocen en la técnica.

35 30 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetylcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón-glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden 40 recubrirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares, películas o recubrimientos entéricos. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas que contienen pirimidindiamina 2,4-sustituida como principio activo en una forma adecuada para su uso oral también pueden incluir, por ejemplo, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden 45 contener uno o más agentes, incluidos agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente con una apariencia atractiva y agradables al gusto. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación (por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico); agentes de unión (por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga); y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco). Los comprimidos pueden dejarse sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar 50 la disgregación y la absorción en el aparato gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción mantenida a lo largo de un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes de Estados Unidos Nº 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento también pueden encontrarse en 55 forma de emulsiones de aceite en agua.

60 Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, elixires, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico, Cremophore™ o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales de tampón, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para conferir una liberación controlada al compuesto activo, tal como es bien conocido.

5 Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

10 Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación, el o los compuestos activos pueden administrarse de manera conveniente en forma de un polvo seco (o bien solos, como una mezcla, por ejemplo en una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) en forma de un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol desde envases a presión o un nebulizador utilizando un propulsor adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono, u otro gas adecuado). En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos que incluyen gelatina) pueden formularse de forma que contengan una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

15 Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacéutico se microniza normalmente hasta un tamaño adecuado para su administración por inhalación (normalmente inferior a aproximadamente 5 micrómetros). Esto se puede lograr como es conocido por los expertos en la técnica mediante un procedimiento apropiado, tal como molido por chorro en espiral, molido por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico, secado por pulverización y similares.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes humectantes o dispersantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también pueden administrarse en 25 forma de supositorios para la administración rectal o uretral del fármaco. Para las vías de administración rectal y vaginal, el o los compuestos activos pueden formularse como soluciones (para enemas de retención), supositorios o pomadas que contienen bases de suppositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos. En 30 formas de realización particulares, el compuesto puede formularse como supositorios uretrales, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de afecciones de la fertilidad, particularmente en varones (por ejemplo, para el tratamiento de 35 disfunción testicular).

40 Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina divulgados en el presente documento pueden usarse para fabricar una composición o un medicamento, incluidos medicamentos adecuados para la administración tópica. En consecuencia, se contemplan específicamente procedimientos para fabricar composiciones que incluyen compuestos de 2,4-pirimidindiamina en una forma que sea adecuada para administración tópica. Para uso tópico pueden emplearse 45 cremas, pomadas, gelatinas, geles, soluciones, suspensiones, etc., que contienen los compuestos de 2,4-pirimidindiamina. En determinadas formas de realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden formularse para administración tópica con polietilenglicol (PEG). Estas formulaciones pueden incluir opcionalmente componentes farmacéuticamente aceptables adicionales tales como diluyentes, estabilizantes y/o adyuvantes. En formas de 50 realización particulares, las formulaciones tópicas se formulan para el tratamiento de afecciones alérgicas y/o afecciones cutáneas que incluyen psoriasis, dermatitis por contacto y dermatitis atópica, entre otras descritas en el presente documento.

55 Tal como reconocerán los expertos en la técnica, la formulación de compuestos de 2,4-pirimidindiamina, la cantidad de la formulación administrada, y la duración de administración de una dosis individual dependen del tipo de dispositivo de inhalación empleado así como de otros factores. Para algunos sistemas de administración de aerosol, tales como nebulizadores, la frecuencia de administración y la duración del tiempo para el que se activa el sistema dependerán principalmente de la concentración de compuestos de 2,4-pirimidindiamina en el aerosol. Por ejemplo, pueden usarse períodos de administración más cortos a concentraciones más elevadas de compuestos de 2,4-pirimidindiamina en la 60 solución de nebulizador. Dispositivos tales como inhaladores de dosis medida pueden producir concentraciones de aerosol mayores y pueden operarse durante períodos más cortos para administrar la cantidad deseada de compuestos de 2,4-pirimidindiamina en algunas formas de realización. Dispositivos tales como inhaladores de polvo seco administran agente activo hasta que una carga dada de agente se expelle desde el dispositivo. En este tipo de inhalador, la cantidad de compuestos de 2,4-pirimidindiamina en una cantidad dada del polvo determina la dosis administrada en una administración individual. La formulación de 2,4-pirimidindiamina se selecciona para proporcionar el tamaño de partícula deseado en el dispositivo de inhalación elegido.

65 Entre los dispositivos que se pueden usar para administrar ejemplos particulares de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina se encuentran aquellos bien conocidos en la técnica, tales como inhaladores de dosis medidas, nebulizadores líquidos, inhaladores de polvo seco, pulverizadores, vaporizadores térmicos y similares. Otra tecnología

adeuada para la administración de compuestos de 2,4-pirimidindiamina particulares incluye aerosoles electrohidrodinámicos.

Además, el dispositivo de inhalación es preferiblemente práctico, en el sentido de que es fácil de usar, lo suficientemente pequeño para llevarlo cómodamente, capaz de proporcionar múltiples dosis y duradero. Algunos ejemplos específicos de dispositivos de inhalación disponibles comercialmente son Turbohaler (Astra, Wilmington, DE), Rotahaler (Glaxo, Research Triangle Park, NC), Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC), el nebulizador Ultravent (Mallinckrodt), el nebulizador Acorn II (Marquest Medical Products, Totowa, NJ) el inhalador de dosis medida Ventolin (Glaxo, Research Triangle Park, NC) y similares. En una forma de realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden administrarse mediante un inhalador de polvo seco o un pulverizador.

Las formulaciones de compuestos de 2,4-pirimidindiamina para la administración desde un inhalador de polvo seco pueden incluir típicamente un polvo seco finamente dividido que contiene compuestos de 2,4-pirimidindiamina, pero el polvo también puede incluir un agente de carga, tampón, vehículo, excipiente, otro aditivo, o similar. En un aspecto, las sales de hidroxinaftoato, tales como las sales de 1-hidroxi- o 3-hidroxi-2-naftalencarboxilato de las presentes 2,4-pirimidindiaminas tienen baja higroscopidad en comparación con la forma de base libre correspondiente y tienen una excelente compatibilidad con excipientes, estabilidad, se micronizan bien y otras propiedades farmacéuticas. Las sales de 1-hidroxi-2-naftalencarboxilato pueden denominarse "sales de xinafoato". En el presente documento se divultan sales de xinafoato de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento. Las sales de xinafoato de 2,4-pirimidindiaminas descritas en el presente documento se pueden administrar solas pero también se pueden administrar como una formulación en asociación con uno o más diluyentes, excipientes o similares farmacéuticamente aceptables. Las formulaciones de polvo seco de formas de sal de ácido xinafoico de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritas en el presente documento son una forma de realización. Dichas formulaciones de polvo seco con o sin un vehículo u otro aditivo son adecuadas para la administración por inhalación.

Se pueden incluir aditivos en una formulación de polvo seco de compuestos de 2,4-pirimidindiamina, por ejemplo, para diluir el polvo para facilitar la administración desde el inhalador de polvo en particular, para facilitar el procesamiento de la formulación, para proporcionar propiedades de polvo ventajosas a la formulación, para facilitar la dispersión del polvo desde el dispositivo de inhalación, para estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o tampones), para proporcionar sabor a la formulación, o similares. Los aditivos típicos incluyen monosacáridos, disacáridos y polisacáridos; alcoholes de azúcar y otros polioles, tales como, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol, almidón o combinaciones de los mismos; tensioactivos, tales como sorbitoles, difosfatidilcolina o lecitina; y similares. Por ejemplo, una formulación de polvo seco se puede fabricar de varias formas, utilizando técnicas convencionales, tales como las descritas en cualquiera de las publicaciones mencionadas anteriormente, y, por ejemplo, Baker, et al., patente de Estados Unidos Nº 5.700.904. Las partículas en el intervalo de tamaño apropiado para la deposición máxima en el aparato respiratorio inferior se pueden preparar mediante micronización, molido o similares. Se puede fabricar una formulación líquida disolviendo uno o más de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina del presente documento en un disolvente adecuado, tal como agua, a un pH apropiado, incluyendo tampones u otros excipientes.

Para la administración ocular, el o los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden formularse como una solución, emulsión, suspensión, etc., adecuada para la administración en el ojo. La administración en el ojo se realiza generalmente a través de la exposición tópica del ojo a la formulación, pero también incluye la inyección en el ojo si es necesario. Se conocen en la técnica una diversidad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Los ejemplos específicos no limitantes se describen en la patente de Estados Unidos Nº 6.261.547, la patente de Estados Unidos Nº 6.197.934, la patente de Estados Unidos Nº 6.056.950, la patente de Estados Unidos Nº 5.800.807, la patente de Estados Unidos Nº 5.776.445, la patente de Estados Unidos Nº 5.698.219, la patente de Estados Unidos Nº 5.521.222; la patente de Estados Unidos Nº 5.403.841, la patente de Estados Unidos Nº 5.077.033, la patente de Estados Unidos Nº 4.882.150 y la patente de Estados Unidos Nº 4.738.851.

Normalmente las formulaciones para la administración ocular contienen una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de 2,4-pirimidindiamina divulgado en el presente documento, tal como de aproximadamente el 0,0001% a aproximadamente el 1,0% en peso (p/p). En determinadas formulaciones, la cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto es del 0,0003% a aproximadamente el 0,1% (p/p), tal como de aproximadamente el 0,003% a aproximadamente el 0,5% (p/p), o de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 0,03% (p/p).

En determinados ejemplos una composición oftálmica que contiene un compuesto de 2,4-pirimidindiamina divulgado en el presente documento para administración ocular incluye un agente de tonicidad, un tampón, o ambos. En determinados ejemplos de composiciones oftálmicas el agente de tonicidad es un carbohidrato sencillo o un alcohol de azúcar. Tal como saben los expertos en la técnica, los agentes de tonicidad pueden usarse en las presentes composiciones para ajustar la tonicidad de la composición, preferentemente a la de las lágrimas normales. Los ejemplos de agentes de tonicidad adecuados incluyen, sin limitación, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, carbohidratos, tales como dextrosa, fructosa, galactosa, polioles, tales como alcoholes de azúcar, incluidos a modo de ejemplo, manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, isomaltosa, maltitol y combinaciones de los mismos. Las composiciones que contienen un tampón contienen, en algunos ejemplos, un fosfato, citrato, o ambos.

En un aspecto, las composiciones para la administración ocular de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina divulgados en el presente documento contienen opcionalmente un tensioactivo, un polímero estabilizante, o ambos. Los tensioactivos se emplean en determinadas composiciones para facilitar la administración de concentraciones más altas del compuesto de 2,4-pirimidindiamina. Dichos tensioactivos pueden funcionar solubilizando el compuesto. Los ejemplos de tensioactivos incluyen polisorbato, poloxámero, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino polioxilo, tiloxapol, Triton y monolaurato de sorbitán. En determinadas formas de realización el tensioactivo se selecciona de entre Triton X114, tiloxapol y combinaciones de los mismos. En otra forma de realización más de composiciones para la administración ocular, el polímero estabilizante es carbómero 974p.

10 Para la administración prolongada, el o los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden formularse como una preparación de depósito para la administración mediante implantación o inyección intramuscular. El principio activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles (por ejemplo, como una sal moderadamente soluble). Alternativamente, pueden usarse sistemas de administración transdérmica fabricados como disco o parche adhesivo que libera lentamente el o los compuestos activos para absorción percutánea. Para este fin, pueden usarse potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del compuesto activo. Parches transdérmicos adecuados se describen en, por ejemplo, la patente de Estados Unidos Nº 5.407.713, la patente de Estados Unidos Nº 5.352.456, la patente de Estados Unidos Nº 5.332.213, la patente de Estados Unidos Nº 5.336.168, la patente de Estados Unidos Nº 5.290.561, la patente de Estados Unidos Nº 5.254.346, la patente de Estados Unidos Nº 5.164.189, la patente de Estados Unidos Nº 5.163.899, la patente de Estados Unidos Nº 5.088.977, la patente de Estados Unidos Nº 5.087.240, la patente de Estados Unidos Nº 5.008.110 y la patente de Estados Unidos Nº 4.921.475.

25 Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéuticos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar el o los compuestos activos. También pueden emplearse determinados disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO), aunque habitualmente con el coste de una mayor toxicidad.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivo de dispensación que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el o los compuestos activos. El envase puede incluir, por ejemplo, lámina de metal o de plástico, tal como un envase blíster. El envase o dispositivo de dispensación puede estar acompañado por instrucciones para la administración.

35 Otra forma de realización es un kit que incluye un compuesto, profármaco o composición farmacéutica tal como se han descrito en cualquiera de las formas de realización anteriores. Las formas de realización de kit se describen en más detalle más adelante.

Procedimientos de uso

40 La presente invención proporciona compuestos de 2,4-pirimidindiamina y composiciones farmacéuticas del mismo, tal como se describen en el presente documento, para su uso en el tratamiento de las afecciones descritas en el presente documento, tales como afecciones en las que la selección como diana de la ruta de JAK o la inhibición de cinasas JAK, particularmente JAK3, son terapéuticamente útiles. Estas incluyen afecciones en las que la función de linfocitos, macrófagos o mastocitos está implicada. Las afecciones en las que la selección como diana de la ruta de JAK o la inhibición de las cinasas JAK, particularmente JAK3, son terapéuticamente útiles incluyen leucemia, linfoma, rechazo de trasplante (por ejemplo, rechazo de trasplante de islotes de páncreas), aplicaciones de trasplante de médula ósea (por ejemplo, enfermedad injerto contra huésped), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis y similares), inflamación (por ejemplo, asma, etc.) y otras afecciones tal como se describen en mayor detalle en el presente documento.

50 En otra forma de realización, los procedimientos pueden ponerse en práctica como un enfoque terapéutico hacia el tratamiento de las afecciones descritas en el presente documento. Por lo tanto, en una forma de realización específica, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina (y las diversas formas descritas en el presente documento, que incluyen formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos (en las diversas formas)) pueden usarse en el tratamiento de las afecciones descritas en sujetos animales, incluidos seres humanos. Los procedimientos generalmente incluyen la administración al sujeto de una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, profármaco, hidrato o N-óxido del mismo, eficaz para tratar la afección. En una forma de realización, el sujeto es un mamífero no humano, que incluye, pero sin limitación, bovinos, caballos, felinos, caninos, roedores o primates. En otra forma de realización el sujeto es un ser humano.

60 Tal como se ha indicado anteriormente, pueden tratarse numerosas afecciones usando los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida para su uso en los procedimientos de tratamiento tal como se describen en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad en un paciente se refiere a (1) prevenir que la enfermedad se produzca en un paciente que está predisposto o que aún no presenta los síntomas de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad o detener su desarrollo; o (3) mejorar o provocar la regresión de la enfermedad. Tal como se entiende bien en la técnica, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados

beneficiosos o deseados, incluidos resultados clínicos. Para los fines de la presente invención, resultados beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más, pero sin limitación, de alivio o mejora de uno o más síntomas, disminución del grado de una afección, incluida una enfermedad, estabilización del estado (es decir, que no se produzca un empeoramiento) de una afección, incluidas enfermedades, prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o

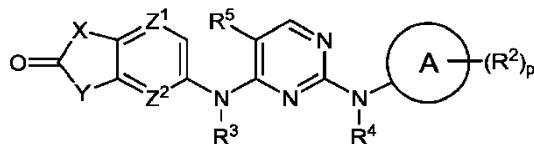
5 ralentización de la afección, incluida una enfermedad, progresión, mejora o paliación de la afección, incluida una enfermedad, estado, y remisión (o bien parcial o bien total), o bien detectable o bien indetectable. Se prefieren los compuestos que son relativamente potentes en comparación con la clase como un todo y se pueden administrar en dosis bajas, preferentemente pero no necesariamente a nivel local, minimizando así los efectos adversos sistémicos.

10 Los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores potentes y selectivos de cinasas JAK y son particularmente selectivos para las rutas de señalización de citocinas que contiene JAK3. Como consecuencia de esta actividad, los compuestos pueden usarse en una variedad de contextos *in vitro*, *in vivo* y *ex vivo* para regular o inhibir la actividad de cinasa JAK, cascadas de señalización en las que las cinasas JAK desempeñan un papel, y las 15 respuestas biológicas efectuadas mediante dichas cascadas de señalización. Por ejemplo, en una forma de realización, los compuestos pueden usarse para inhibir la cinasa JAK, o bien *in vitro* o bien *in vivo*, en prácticamente cualquier tipo celular que expresa la cinasa JAK, tal como en células hematopoyéticas en las que, por ejemplo, se expresa predominantemente JAK3. También pueden usarse para regular las cascadas de transducción de señales en las que las cinasas JAK, particularmente JAK3, desempeñan un papel. Dichas cascadas de transducción de señales dependientes de JAK incluyen, pero sin limitación, las cascadas de señalización de receptores de citocina que implican 20 la cadena gamma común, tal como, por ejemplo, las cascadas de señalización del receptor IL-4, IL-7, IL-5, IL-9, IL-15 e IL-21, o IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Los compuestos también pueden usarse *in vitro* o *in vivo* para regular, y en particular para inhibir, respuestas celulares o biológicas afectadas por tales cascadas de transducción de señales dependientes de JAK. Dichas respuestas celulares o biológicas incluyen, pero sin limitación, regulación al alza de IL-4/ramos CD23 y proliferación de células T mediada por IL-2. Es importante señalar que los compuestos pueden usarse 25 para inhibir cinasas JAK *in vivo* como un enfoque terapéutico para el tratamiento o la prevención de enfermedades mediadas, o bien completamente o bien en parte, por una actividad de cinasa JAK (denominadas en el presente documento "enfermedades mediadas por cinasa JAK"). Los ejemplos no limitantes de enfermedades mediadas por cinasa JAK que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos divulgados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, los siguientes: alergias; asma; enfermedades autoinmunitarias, incluidos trastornos autoinmunitarios 30 sistémicos, rechazo de trasplante (por ejemplo, de riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas, piel; reacción de huésped contra injerto (HVGR), y reacción de injerto contra huésped (GVHR)), artritis reumatoide, y esclerosis lateral amiotrófica; enfermedades autoinmunitarias mediadas por células T tales como esclerosis múltiple, psoriasis y síndrome de Sjogren; enfermedades inflamatorias de tipo II tales como inflamación vascular (incluidas vasculitis, arteritis, aterosclerosis y arteriopatía coronaria); enfermedades del sistema nervioso central tales como apoplejía; 35 enfermedades pulmonares tales como bronquitis obstructiva e hipertensión pulmonar primaria; reacciones de hipersensibilidad de tipo IV retrasadas, sólidas; y tumores malignos hematológicos tales como leucemia y linfomas.

Además de los trastornos enumerados anteriormente, los compuestos divulgados son particularmente útiles para el 40 tratamiento de enfermedades obstructivas, restrictivas o inflamatorias de las vías respiratorias de cualquier tipo, etiología o patogénesis, en particular una enfermedad obstructiva, restrictiva o inflamatoria de las vías respiratorias, incluidas, tal como se ha mencionado anteriormente, asma, en particular asma atópica, asma alérgica, asma no atópica, asma bronquial, asma no alérgica, asma enfisematoso, asma inducida por ejercicio, asma inducida por emociones, asma extrínseca causada por factores ambientales, asma infecciosa asociada con infección bacteriana, fúngica, por protozoos y/o por virus, bronquiolitis, asma variante de tos, asma inducida por fármacos y similares. Los 45 compuestos divulgados en el presente documento también son particularmente útiles en el tratamiento de rinitis o sinusitis de diferentes etiologías, incluidas sin limitación, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, rinitis vasomotora, sinusitis, incluidas sinusitis aguda, crónica, etmoides, frontal maxilar o esfenoide. Los compuestos divulgados también son útiles en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad 50 del pulmón obstructiva crónica (COLD), la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias (COAD) o la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, incluidas, sin limitación, bronquitis crónica, enfisema pulmonar, bronquiectasias, fibrosis quística, bronquiolitis obliterante. Además, los compuestos divulgados pueden usarse para tratar bronquitis, incluidas en particular, bronquitis aguda, bronquitis laringotraqueal aguda, bronquitis crónica, bronquitis seca, bronquitis productiva, bronquitis asmática infecciosa, bronquitis por estafilococos o estreptococos y bronquitis vesicular.

55 En el presente documento se divulga un procedimiento tal como se describe en el presente documento empleado con un compuesto según la fórmula I, o en una forma de realización más específica, un compuesto según la fórmula IA, IB, IC, II, III o IV en una forma de realización aún más específica, una especie descrita en el presente documento. En aras de la brevedad, los procedimientos descritos hacen referencia a un compuesto de fórmula I, pero también se pretende incluir los procedimientos correspondientes según los diversos subgéneros y especies de compuestos y composiciones.

60 En el presente documento se divulga un procedimiento para inhibir la actividad de una cinasa JAK, que incluye poner en contacto la cinasa JAK con una cantidad de un compuesto, eficaz para inhibir una actividad de la cinasa JAK, de fórmula I:

**I**

en la que:

X e Y son cada uno independientemente O, S, S(O), SO₂ o NR¹;5 cada R¹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, C(O)-alquilo C₁₋₆, CO₂-alquilo C₁₋₆ o R⁵⁰;10 cada R⁵⁰ es -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, en el que A es O o S; cada R⁹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o arilalquilo C₇₋₁₆ opcionalmente sustituido; o alternativamente, dos R⁹, junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido o un heteroalaciclico de 3-8 miembros opcionalmente sustituido; R¹⁰ es R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ o -P(O)(N(R¹²)₂); cada R¹¹ es independientemente para cada aparición R^a o un grupo catiónico monovalente; o dos R¹¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros, o dos R¹¹ juntos representan un grupo catiónico divalente; cada R¹² es independientemente para cada aparición R^c o -alquilo C₁₋₃-N(R^c)₂; o dos R¹², cada uno en nitrógenos separados de -P(O)(N(R¹²)₂), junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo bisamida de ácido fosfónico cíclico de 4-8 miembros; o un R¹² junto con R¹¹, del grupo -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfonamidato cíclico de 4-8 miembros;15 20 el anillo A es un arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5-10 miembros;25 cada R² es independientemente para cada aparición H, R^e, R^b, R^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -OR^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -SR^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -N(R^a)R^e en el que R^e está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -S(O)₂R^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -N(R^a)-S(O)₂R^e en el que R^e está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -B(N(R^c)₂)₂, -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)R^b, -(C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N((C(R^a)₂)_mR^b)₂, -S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-C(R^a)(R^b)₂ o -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b;30 35 cada R^a es independientemente para cada aparición H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalaciclico de 3-10 miembros, heteroalaciclidialquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;40 cada R^b es independientemente para cada aparición =O, -OR^a, -O-(C(R^a)₂)_m-OR^a, halo-alquiloglixi C₁₋₃, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N3, -S(O)R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^c)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)R^a₂, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^c)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(NR^a)-N(R^c)₂, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^c)₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)₂, -OC(NR^a)-N(R^c)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)₂ o -[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^c)₂;45 50 cada R^c es independientemente para cada aparición R^a o, alternativamente, dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroalaciclico de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a y/o R^d;55 60 cada R^d es =O, -OR^a, halo-alquiloglixi C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N3, -S(O)R^a, -S(O₂)R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)R^a₂, -OSO₃R^a, -OS(O)N(R^a)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)-N(R^a)₂, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^a)₂, -OC(O)N(R^a)₂, -OC(NR^a)-N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[C(R^a)₂)_m-OR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂, -[N(R^a)C(NR^a)]_nR^a o -N(R^a)C(O)haloalquilo C₁₋₆; -S(O)R^a-haloalquilo C₁₋₆, -OC(O)R^a, -O(C(R^a)₂)_m-OR^a, -S(C(R^a)₂)_m-OR^a, -N(R^a)-haloalquilo C₁₋₆, -P(O)(OR^a)₂, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂ o -N(R^a)C(O)haloalquilo C₁₋₆; dos R^d, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente o totalmente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;65 cada R^e es independientemente para cada aparición alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalaciclico de 3-10 miembros, heteroalaciclidialquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

5 p es 0, 1, 2, 3 o 4;

10 5 cada m es 1, 2 o 3;

15 cada n es 0, 1, 2 o 3;

20 10 dos de los grupos R^a, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b;

25 15 Z¹ y Z² son cada uno independientemente CH, CR² o N;

30 20 R³ es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R⁵⁰;

35 25 R⁴ es H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o R⁵⁰; y

40 30 R⁵ es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a.

45 35 En el presente documento se divulga un procedimiento de inhibición de una actividad de una JAK cinasa, que incluye poner en contacto la cinasa JAK con una cantidad del compuesto eficaz para inhibir una actividad de la cinasa JAK, en el que el compuesto es según la fórmula I, tal como se describe en el presente documento. En determinadas formas de realización de los procedimientos descritos en el presente documento, el procedimiento se realiza *in vivo*.

50 40 En el presente documento se divulga un procedimiento de inhibición de una actividad de una cinasa JAK, que incluye poner en contacto *in vitro* una cinasa JAK3 con una cantidad de un compuesto eficaz para inhibir una actividad de la cinasa JAK, en la que el compuesto es según la fórmula I, tal como se describe en el presente documento.

55 45 En una forma de realización específica, los compuestos pueden usarse para tratar y/o prevenir el rechazo en receptores de trasplante de órganos y/o tejidos (es decir, tratar y/o prevenir el rechazo de aloinjerto). Los aloinjertos pueden rechazarse a través de una reacción inmunitaria o bien mediada por células o bien humoral del receptor contra los antígenos del trasplante (histocompatibilidad) presentes en las membranas de las células del donante. Los antígenos más fuertes se rigen mediante un complejo de loci genéticos denominados antígenos leucocitarios humanos (HLA) del grupo A. Junto con los antígenos de los grupos sanguíneos ABO, son los antígenos de trasplante principales que pueden detectarse en seres humanos.

60 50 El rechazo tras el trasplante puede dividirse generalmente en tres categorías: hiperagudo, que se produce de horas a días tras el trasplante; agudo, que se produce de días a meses tras el trasplante; y crónico, que se produce de meses a años tras el trasplante.

65 55 El rechazo hiperagudo está provocado principalmente por la producción de anticuerpos del huésped que atacan el tejido del injerto. En una reacción de rechazo hiperagudo, se observan anticuerpos en la vasculatura del trasplante muy pronto tras el trasplante. Poco tiempo después de esto, se produce la coagulación vascular, que conduce a isquemia, y finalmente necrosis y muerte. El infarto del injerto no responde a los tratamientos inmunosupresores conocidos. Debido a que los antígenos de HLA pueden identificarse *in vitro*, se usa el cribado antes del trasplante para reducir significativamente el rechazo hiperagudo. Como consecuencia de este cribado, hoy en día el rechazo hiperagudo es relativamente poco común.

70 60 Se cree que el rechazo agudo está mediado por la acumulación de células específicas de antígeno en el tejido del injerto. La reacción inmunitaria mediada por células T frente a estos antígenos (es decir, HVGR o GVHR) es el mecanismo principal de rechazo agudo. La acumulación de estas células conduce a daño del tejido del injerto. Se cree que tanto las células T auxiliares CD4+ como las células T citotóxicas CD8+ están implicadas en el proceso y que el antígeno se presenta por células dendríticas del donante y del huésped. Las células T auxiliares CD4+ ayudan a reclutar otras células efectoras, tales como macrófagos y eosinófilos, al injerto. También está implicado el acceso a cascadas de transducción de señales de la activación de células T (por ejemplo, cascadas de CD28, CD40L y CD2).

75 65 El rechazo agudo mediado por células puede invertirse en muchos casos intensificando la inmunoterapia. Tras la inversión satisfactoria, elementos gravemente dañados del injerto se curan mediante fibrosis y el resto del injerto parece normal. Tras la resolución de rechazo agudo, las dosificaciones de fármacos inmunosupresores pueden reducirse a niveles muy bajos.

80 70 El rechazo crónico, que es un problema particular en trasplantes renales, a menudo progresas de manera insidiosa a pesar del aumento del tratamiento inmunosupresor. Se cree que se debe, en gran parte, a hipersensibilidad de tipo IV mediada por células. El perfil patológico difiere del de rechazo agudo. El endotelio arterial está implicado principalmente con la proliferación extensa que puede ocluir gradualmente la luz del vaso, dando lugar a isquemia,

fibrosis, una íntima engrosada y a cambios ateroescleróticos. El rechazo crónico se debe principalmente a una obstrucción progresiva de la vasculatura del injerto y se asemeja a un proceso vasculítico, lento.

5 En la hipersensibilidad de tipo IV, las células T citotóxicas CD8 y las células T auxiliares CD4 reconocen antígeno sintetizado o bien intracelular o bien extracelular cuando forma complejos, respectivamente, con moléculas de CMH o bien de clase I o bien de clase II. Los macrófagos funcionan como células presentadoras de antígeno y liberan IL-1, que promueve la proliferación de células T auxiliares. Las células T auxiliares liberan interferón gamma e IL-2, que juntos regulan reacciones de hiperactividad retrasada mediadas por la activación de macrófagos e inmunidad mediada por células T. En el caso de trasplante de órgano, las células T citotóxicas destruyen las células del injerto al entrar en contacto.

10 Puesto que las cinasas JAK desempeñan un papel crítico en la activación de células T, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden utilizarse para tratar y/o prevenir muchos aspectos de rechazo de trasplante, y son particularmente útiles en el tratamiento y/o la prevención de reacciones de rechazo que 15 están mediadas, al menos en parte, por células T, tales como HVGR o GVHR. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también pueden usarse para tratar y/o revertir el rechazo crónico en receptores de trasplante y, en particular, en receptores de trasplante renal. El compuesto también puede administrarse a un tejido o un órgano antes de trasplantar el tejido o el órgano en el receptor del trasplante.

20 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T que incluye administrar a un paciente que padece una enfermedad autoinmunitaria de este tipo una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria en el que el compuesto es según la fórmula I, tal como se describe en el presente documento. En determinadas formas de 25 realización de los procedimientos la enfermedad autoinmunitaria es esclerosis múltiple (MS), psoriasis o síndrome de Sjogren.

30 El tratamiento que usa los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento puede aplicarse solo, o puede aplicarse en combinación con o de manera complementaria a otros tratamientos inmunosupresores comunes, tales como, por ejemplo, los siguientes: mercaptopurina; corticosteroides tales como prednisona; metilprednisolona y prednisolona; agentes alquilantes tales como ciclofosfamida; inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus; inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) tales como micofenolato, micofenolato de mofetilo y azatioprina; y agentes diseñados para suprimir la inmunidad celular mientras que mantienen la respuesta inmunológica humoral del receptor intacta, incluidos diversos anticuerpos (por ejemplo, globulina antilinfocítica (ALG), globulina antitimocítica (ATG), anticuerpos monoclonales anti-células T (OKT3)) e 35 irradiación. Estos diversos agentes pueden usarse según sus dosificaciones convencionales o comunes, tal como se especifique en la información prescrita que acompaña a las formas comercialmente disponibles de los fármacos (véase también: la información prescrita en la edición de 2006 de The Physician's Desk Reference). La azatioprina está disponible actualmente de Salix Pharmaceuticals, Inc., con el nombre comercial AZASAN; la mercaptopurina está disponible actualmente de Gate Pharmaceuticals, Inc., con el nombre comercial PURINETHOL; la prednisona y la 40 prednisolona están disponibles actualmente de Roxane Laboratories, Inc.; la metil-prednisolona está disponible actualmente de Pfizer; el sirolimus (rapamicina) está disponible actualmente de Wyeth-Ayerst con el nombre comercial RAPAMUNE; el tacrolimus está disponible actualmente de Fujisawa con el nombre comercial PROGRAF; la ciclosporina está disponible actualmente de Novartis con el nombre comercial SANDIMMUNE y de Abbott con el nombre comercial GENGRAF; inhibidores de IMPDH tales como micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico están 45 disponibles actualmente de Roche con el nombre comercial CELLCEPT y de Novartis con el nombre comercial MYFORTIC; la azatioprina está disponible actualmente de Glaxo Smith Kline con el nombre comercial IMURAN; y anticuerpos están disponibles actualmente de Ortho Biotech con el nombre comercial ORTHOCLONE, de Novartis con el nombre comercial SIMULECT (basiliximab) y de Roche con el nombre comercial ZENAPAX (daclizumab).

50 En otra forma de realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina podrían administrarse o bien en combinación con, o de manera complementaria a, un inhibidor de una cinasa Syk. La cinasa Syk es una tirosina cinasa que se sabe que desempeña un papel crítico en la señalización de receptores Fc_Y así como en otras cascadas de señalización, tales como las que implican la señalización de receptores de células B (Tumer et al., (2000), Immunology Today 21:148-154) e integrinas beta (1), beta (2) y beta (3) en neutrófilos (Mocsavi et al., (2002), Immunity 16:547-558). Por 55 ejemplo, la cinasa Syk desempeña un papel central en la señalización de receptores IgE de alta afinidad en mastocitos que conduce a la activación y posterior liberación de múltiples mediadores químicos que desencadenan ataques alérgicos. Sin embargo, a diferencia de las cinasas JAK, que ayudan a regular las rutas implicadas en reacciones de hipersensibilidad de tipo IV mediadas por células o retardadas, la cinasa Syk ayuda a regular las rutas implicadas en reacciones de hipersensibilidad de tipo I mediadas por IgE inmediatas. Determinados compuestos que afectan la ruta 60 de Syk pueden afectar o no también a las rutas de JAK.

65 Compuestos inhibidores de Syk adecuados se describen, por ejemplo, en el documento con Nº de serie 10/355.543 presentado el 31 de enero de 2003 (publicación Nº 2004/0029902); el documento WO 03/063794; el documento con Nº de serie 10/631.029 presentado el 29 de julio de 2003 (publicación Nº 2007/0060603); el documento WO 2004/014382; el documento con Nº de serie 10/903.263 presentado el 30 de julio de 2004 (publicación Nº 2005/0234049); el documento PCT/US2004/24716 presentado el 30 de julio de 2004 (documento WO 05/016893); el

- documento con Nº de serie 10/903.870 presentado el 30 de julio de 2004 (publicación Nº 2005/0209224); el documento PCT/US2004/24920 presentado el 30 de julio de 2004; el documento con Nº de serie 60/630.808 presentado el 24 de noviembre de 2004; el documento con Nº de serie 60/645.424 presentado el 19 de enero de 2005; y el documento con Nº de serie 60/654.620, presentado el 18 de febrero de 2005. La 2,4-pirimidindiamina descrita en el presente documento y los compuestos inhibidores de Syk podrían usarse solos o en combinación con uno o más tratamientos de rechazo de trasplante convencionales, tal como se han descrito anteriormente.
- En una forma de realización específica, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden usarse para tratar o prevenir estas enfermedades en pacientes que o son insensibles (resistentes) inicialmente, o que se vuelven insensibles, al tratamiento con un compuesto inhibidor de Syk o uno de los otros tratamientos actuales para la enfermedad particular. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también podrían usarse en combinación con compuestos inhibidores de Syk en pacientes que son resistentes o insensibles al compuesto de Syk. Los compuestos inhibidores de Syk adecuados con los que puede administrarse los compuestos de 2,4-pirimidindiamina se han proporcionado anteriormente.
- En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, que incluye administrar a un paciente que padece una enfermedad autoinmunitaria de este tipo una cantidad de un compuesto según la fórmula I en combinación con, o de manera complementaria a, un compuesto que inhibe cinasa Syk con una IC_{50} de al menos 10 μM , eficaz para tratar la enfermedad autoinmunitaria.
- En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de rechazo de trasplante de aloinjerto, o bien agudo o bien crónico, en un receptor de trasplante, que incluye administrar al receptor del trasplante una cantidad de un compuesto según la fórmula I eficaz para tratar o prevenir el rechazo. En una forma de realización adicional, el compuesto se administra a un tejido o un órgano antes de, o simultáneamente con, el trasplante del tejido u órgano en el receptor del trasplante. En otra forma de realización, el compuesto se administra al tejido u órgano y al paciente. En una forma de realización específica, el rechazo de trasplante de aloinjerto está mediado por HVGR o GVHR. En otra forma de realización, el órgano de trasplante de aloinjerto es un riñón, un corazón, un hígado o un pulmón. En otra forma de realización, en la que el órgano de trasplante de aloinjerto es un riñón, un corazón, un hígado o un pulmón, el compuesto se administra en combinación con o de manera complementaria a otro inmunosupresor. En una forma de realización más específica, el inmunosupresor es ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, un inhibidor de IMPDH, micofenolato, micofenolato de mofetilo, un anticuerpo anti-células T u OKT3.
- Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento son moderadores de citocina de la señalización de IL-4. Como consecuencia, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina podrían ralentizar la respuesta de reacciones de hipersensibilidad de tipo I. Por lo tanto, en una forma de realización específica, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina podrían usarse para tratar tales reacciones y, por lo tanto, las enfermedades asociadas con, mediadas por, o provocadas por, tales reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, alergias), de manera profiláctica. Por ejemplo, una persona que padece alergia podría tomar uno o más de los compuestos selectivos para JAK descritos en el presente documento antes de la exposición esperada a alérgenos para retrasar el inicio o el progreso de, o eliminar totalmente, una respuesta alérgica.
- Cuando se usan para tratar o prevenir tales enfermedades, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden administrarse individualmente, como mezclas de uno o más compuestos de 2,4-pirimidindiamina, o en mezcla o combinación con otros agentes útiles para tratar tales enfermedades y/o los síntomas asociados con tales enfermedades. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina también pueden administrarse en mezcla o en combinación con agentes útiles para tratar otros trastornos o enfermedades, tales como esteroides, estabilizantes de la membrana, inhibidores de 5-lipooxigenasa (5LO), inhibidores de la síntesis y receptores de leucotrienos, inhibidores del cambio de isotipo de IgE o la síntesis de IgE, cambio de isotipo de IgG o la síntesis de IgG, β -agonistas, inhibidores de la triptasa, aspirina, inhibidores de la ciclooxygenasa (COX), metotrexato, fármacos anti-TNF, rituximab, inhibidores de PD4, inhibidores de p38, inhibidores de PDE4 y antihistamínicos, por nombrar unos pocos. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina pueden administrarse *per se* en forma de profármacos o como composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto activo.
- En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de una reacción de hipersensibilidad de tipo IV, que incluye administrar a un sujeto una cantidad del compuesto eficaz para tratar o prevenir la reacción de hipersensibilidad, en el que el compuesto es según la fórmula I, tal como se describe en el presente documento. En una forma de realización, el procedimiento se pone en práctica de manera profiláctica. En algunas formas de realización, el compuesto se administra antes de la exposición a un alérgeno.
- En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento de inhibición de una cascada de transducción de señales en la que la cinasa JAK3 desempeña un papel, que incluye poner en contacto una célula que expresa un receptor implicado en una cascada de señalización de este tipo con un compuesto, en el que el compuesto es según la fórmula I, tal como se describe en el presente documento.
- En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad mediada por cinasa JAK, que incluye administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir

la enfermedad mediada por cinasa JAK, en el que el compuesto es según la fórmula I, tal como se describe en el presente documento.

- 5 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad mediada por cinasa JAK, en el que la enfermedad mediada por JAK es HVGR o GVHR, que incluye administrar a un sujeto una cantidad de compuesto eficaz para tratar o prevenir la enfermedad mediada por cinasa JAK, en el que el compuesto es según la fórmula I, tal como se describe en el presente documento.
- 10 En otra forma de realización, se tratan trastornos oculares usando una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, tal como se describe en el presente documento. En un aspecto del procedimiento divulgado para tratar trastornos oculares, la administración de uno o más de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina divulgados en el presente documento es eficaz para aumentar el volumen de producción de lágrima en comparación con el volumen de producción de lágrima no tratado, mejorando de esta manera un síntoma del síndrome de ojos secos. En un aspecto, el volumen de producción de lágrima aumenta en el plazo de cinco días, tal como en menos de cuatro días, y en 15 algunos ejemplos en menos de dos días. En una forma de realización, el volumen de producción de lágrima aumenta en al menos aproximadamente el 25% con respecto a la producción de lágrima inicial en el plazo de dos días de tratamiento inicial con un compuesto de 2,4-pirimidindiamina divulgado en el presente documento. En otras formas de realización, la producción de lágrima aumenta en al menos aproximadamente el 30%, tal como al menos aproximadamente el 50% con respecto a la producción de lágrima inicial en el plazo de menos de dos días. Los 20 aumentos en la producción de lágrima tras la administración de los presentes compuestos dan como resultado, en algunos casos, un volumen de producción de lágrima comparable a la producción de lágrima normal. Normalmente los compuestos divulgados, cuando se usan para tratar trastornos oculares por vía tópica, se administran al menos una vez al día y normalmente como máximo dos veces al día.
- 25 Tal como se ha mencionado, otra forma de realización de la divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad y/o un trastorno del ojo, que incluye administrar a un sujeto una cantidad de un compuesto eficaz para tratar la enfermedad y/o el trastorno del ojo en el que el compuesto es según la fórmula I, tal como se describe en el presente documento. Las enfermedades y los trastornos del ojo incluyen, pero sin limitación, síndrome del ojo seco, uveitis, conjuntivitis alérgica, glaucoma y rosácea (del ojo). El síndrome del ojo seco (DES), también conocido 30 como queratoconjuntivitis seca (KCS), queratitis seca, síndrome seco o xeroftalmia, es una enfermedad ocular provocada por una disminución de la producción de lágrima o un aumento de la evaporación de la película de lágrima que se encuentra comúnmente en seres humanos y algunos animales. Uveitis o iridociclitis se refiere a la inflamación de la capa intermedia del ojo (la "úvea") y en el uso común puede referirse a cualquier proceso inflamatorio que implica el interior del ojo. La conjuntivitis alérgica es la inflamación de la conjuntiva (la membrana que cubre la parte blanca 35 del ojo) debido a alergia. Glaucoma se refiere a un grupo de enfermedades que afectan al nervio óptico e implican una pérdida de células del ganglio retinal en un patrón característica, es decir, un tipo de neuropatía óptica. La presión intraocular elevada es un factor de riesgo significativo para desarrollar glaucoma (por encima de 22 mmHg o 2,9 kPa), y procesos inflamatorios, por ejemplo uveitis, pueden provocar esta elevación en la presión intraocular. La rosácea es una afección inflamatoria crónica caracterizada por eritema facial pero puede afectar a los ojos. Tal como se ha 40 mencionado, pueden usarse compuestos descritos en el presente documento en el tratamiento de respuestas inflamatorias. Sin desear vincularse a ninguna teoría, se cree que los compuestos descritos en el presente documento son eficaces en los tratamientos de estos trastornos oculares debido, al menos en parte, a su actividad inhibidora de JAK.
- 45 En una forma de realización, para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos del ojo, los compuestos descritos en el presente documento, o las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en combinación o de forma complementaria con al menos uno de entre un antihistamínico, un antibiótico, un antiinflamatorio, un antiviral y un medicamento para el glaucoma. Ejemplos de antibióticos comunes usados en el ojo son sulfacetamida, eritromicina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina y ofloxacina. Los corticosteroides (a veces 50 denominados "esteroides") son similares a una sustancia natural producida por la glándula suprarrenal y son antiinflamatorios muy eficaces para una amplia diversidad de problemas oculares. Los corticosteroides se pueden usar de manera segura en el ojo y no llevan la mayoría de los riesgos asociados con esteroides de uso oral tales como prednisona. Los corticosteroides utilizados para tratar el ojo incluyen, pero sin limitación, prednisolona, fluorometolona y dexametasona. Los antiinflamatorios no esteroideos para el ojo incluyen, pero sin limitación, ibuprofeno, diclofenaco, 55 ketorolaco y flurbiprofeno. Los antihistamínicos comunes incluyen levostrina, patanol, cromolina, alomida. También existen antihistamínicos de venta libre para el ojo, que son menos potentes pero que pueden ser muy útiles en casos más leves, como la feniramina. Los medicamentos oculares antivirales comunes incluyen, pero sin limitación, triflurimidina, adenina, arabinósido e idoxuridina. Todos los medicamentos para el glaucoma intentan reducir la presión intraocular del ojo, la presión del líquido dentro del ojo, para evitar daños en el nervio óptico que provoquen la pérdida 60 de la visión. Estos medicamentos pueden reducir la presión disminuyendo la cantidad de líquido producido en el ojo, aumentando la cantidad de líquido que sale a través del drenaje natural del ojo o proporcionando vías adicionales para que el líquido salga del ojo. A menudo, se usará más de un medicamento para el glaucoma simultáneamente, ya que estos efectos pueden combinarse para reducir la presión incluso más de lo que es posible con un solo medicamento. Los medicamentos comunes para el glaucoma incluyen, pero sin limitación, betabloqueantes tales como timolol, 65 metipranolol, carteolol, betaxolol y levobunolol; análogos de prostaglandinas tales como latanoprost; agonistas

colinérgicos tales como pilocarpina y carbacol; agonistas alfa tales como bromonidina e iopidina; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como dorzolamida; y agonistas adenergicos tales como epinefrina y dipivefrina.

- 5 Los compuestos activos descritos en el presente documento inhiben normalmente la ruta de JAK/Stat. La actividad de un compuesto específico como inhibidor de una cinasa JAK puede evaluarse *in vitro* o *in vivo*. En algunas formas de realización, la actividad de un compuesto específico puede evaluarse en un ensayo celular. Los ensayos adecuados incluyen ensayos que determinan la inhibición de o bien la actividad de fosforilación o bien la actividad de ATPasa de una cinasa JAK. Por lo tanto, se dice que un compuesto inhibe una actividad de una cinasa JAK si inhibe la actividad de fosforilación o de ATPasa de una cinasa JAK con una IC_{50} de aproximadamente 20 μ M o inferior.
- 10 10 "Trastorno proliferativo celular" se refiere a un trastorno caracterizado por proliferación anómala de células. Un trastorno proliferativo no implica ninguna limitación con respecto a la velocidad de crecimiento celular, sino que simplemente indica la pérdida de controles normales que afectan al crecimiento y a la división celular. Por lo tanto, en algunas formas de realización, las células de un trastorno proliferativo pueden tener las mismas velocidades de división celular que las células normales pero no responden a señales que limitan tal crecimiento. Dentro del ámbito de "trastorno proliferativo celular" se encuentra la neoplasia o tumor, que es un crecimiento anómalo de tejido. Cáncer se refiere a cualquiera de las diversas neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación de células que tienen la capacidad de invadir el tejido circundante y/o metastatizarse a nuevos sitios de colonización.
- 15 20 "Neoplasia hematopoyética" se refiere a un trastorno proliferativo celular que surge a partir de células del linaje hematopoyético. Generalmente, la hematopoyesis es el proceso fisiológico mediante el cual las células no diferenciadas o las células madre se desarrollan en diversas células encontradas en la sangre periférica. En la fase inicial de desarrollo, las células madre hematopoyéticas, normalmente encontradas en la médula ósea, experimentan una serie de divisiones celulares para formar células progenitoras multipotentes comprometidas con dos rutas de desarrollo principales: el linaje linfoide y el linaje mieloide. Las células progenitoras comprometidas del linaje mieloide se diferencian en tres subramificaciones principales que incluyen las rutas de desarrollo eritroide, megacariocítica y granulocítica/monocítica. Una ruta adicional conduce a la formación de células dendríticas, que están implicadas en la presentación de antígeno. El linaje eritroide da lugar a glóbulos rojos mientras que el linaje megacariocítico da lugar a plaquetas sanguíneas. Las células comprometidas del linaje granulocítico/monocítico se separan en rutas de desarrollo de granulocitos o monocitos, conduciendo la primera ruta a la formación de neutrófilos, eosinófilos y basófilos y dando lugar a la última ruta a monocitos y macrófagos sanguíneos.
- 25 30 Las células progenitoras comprometidas del linaje linfoide se desarrollan para dar la ruta de células B, ruta de células T o la ruta de células no T/B. De manera similar al linaje mieloide, parece que una ruta linfoide adicional da lugar a células dendríticas implicadas en la presentación de antígeno. La célula progenitora de células B se desarrolla para dar una célula B precursora (pre-B), que se diferencia en células B responsables de la producción de inmunoglobulinas. Las células progenitoras del linaje de células T se diferencian en células T precursoras (pre-T) que, basándose en la influencia de determinadas citocinas, se desarrollan para dar células T citotóxicas o auxiliares/supresoras implicadas en la inmunidad mediada por células. La ruta de células no T/B conduce a la generación de células citolíticas naturales (NK). La neoplasia de células hematopoyéticas puede implicar células de cualquier fase de la hematopoyesis, que incluyen células madre hematopoyéticas, células progenitoras multipotentes, células progenitoras comprometidas oligopotentes, células precursoras y células diferenciadas maduras. Las categorías de neoplasias hematopoyéticas pueden seguir generalmente las descripciones y criterios de diagnóstico empleados por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, International Classification of Disease and Related Health Problems (ICD 10), Organización Mundial de la Salud (2003)). Las neoplasias hematopoyéticas también pueden caracterizarse basándose en las características moleculares, tales como marcadores de superficie celular y perfiles de expresión génica, el fenotipo celular mostrado por las células aberrantes, y/o aberraciones cromosómicas (por ejemplo, delecciones, translocaciones, inserciones, etc.) características de determinadas neoplasias hematopoyéticas, tales como el cromosoma Philadelphia encontrado en leucemia mielógena crónica. Otras clasificaciones incluyen National Cancer Institute Working Formulation (Cancer, 1982;49:2112-2135) y Revised European-American Lymphoma Classification (REAL).
- 35 40 "Neoplasia linfoide" se refiere a un trastorno proliferativo que implica células del linaje linfoide de hematopoyesis. Las neoplasias linfoideas pueden surgir a partir de células madre hematopoyéticas así como células progenitoras comprometidas linfoideas, células precursoras y células diferenciadas en fase terminal. Estas neoplasias pueden subdividirse basándose en los atributos fenotípicos de las células aberrantes o el estado diferenciado del que surgen las células anómalas. Las subdivisiones incluyen, entre otras, neoplasias de células B, neoplasias de células T, neoplasias de células NK y linfoma de Hodgkin.
- 45 50 "Neoplasia mieloide" se refiere a un trastorno proliferativo de células del linaje mieloide de hematopoyesis. Las neoplasias pueden surgir de células madre hematopoyéticas, células progenitoras comprometidas mieloideas, células precursoras y células diferenciadas en fase terminal. Las neoplasias mieloideas pueden subdividirse basándose en los atributos del fenotipo de las células aberrantes o el estado diferenciado del que surgen las células anómalas. Las subdivisiones incluyen, entre otras, enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide aguda y leucemia bifenotípica aguda.

De manera general los trastornos proliferativos celulares que pueden tratarse con el compuesto divulgado en el presente documento se refieren a cualquier trastorno caracterizado por proliferación celular aberrante. Estos incluyen diversos tumores y cánceres, benignos o malignos, metastásicos o no metastásicos. Las propiedades específicas de cánceres, tales como invasividad de tejidos o metástasis, pueden seleccionarse como diana usando los procedimientos descritos en el presente documento. Los trastornos proliferativos celulares incluyen una diversidad de cánceres, que incluyen, entre otros, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, carcinoma escamoso de pulmón y adenocarcinoma. Más específicamente, con respecto a tejidos, órganos o regiones particulares del cuerpo, Cardiacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomicosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomicoma, fibroma, lipoma y teratoma; De pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hanlartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinales: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomirosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomirosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, liomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, liomioma); Del aparato genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células uroteliales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Del hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Del hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocronfroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendrogioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma del cuello del útero, displasia del cuello del útero prematural), ovarios (carcinoma de ovario [adenocarcinoma quístico seroso, adenocarcinoma quístico mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células de teca-granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides [rhabdomicosarcoma embrionario], trompas de falopio [carcinoma]); Hematológicas: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linfoma maligno]; De la piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos pigmentosos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queleoides, psoriasis; y de Glándulas suprarrenales: neuroblastoma. El término "célula cancerosa" tal como se proporciona en el presente documento, incluye una célula afectada por una cualquiera de las afecciones identificadas anteriormente.

En algunas formas de realización, el trastorno proliferativo celular tratado es una neoplasia hematopoyética, que es el crecimiento aberrante de células del sistema hematopoyético. Los tumores malignos hematopoyéticos tienen sus orígenes en células madre pluripotentes, células progenitoras multipotentes, células progenitoras comprometidas oligopotentes, células precursoras y células terminalmente diferenciadas implicadas en hematopoyesis. Se cree que algunos tumores malignos hematológicos surgen de células madre hematopoyéticas, que tienen capacidad de autorrenovación. Por ejemplo, las células que pueden desarrollar subtipos específicos de leucemia mieloide aguda (AML) tras el trasplante muestran los marcadores de superficie celular de células madre hematopoyéticas, lo que implica a las células madre hematopoyéticas como la fuente de células leucémicas. Los blastocitos que no tienen un marcador celular característico de células madre hematopoyéticas parecen ser incapaces de establecer tumores tras el trasplante (Blaire et al., 1997, *Blood* 89:3104-3112). El origen de célula madre de determinados tumores malignos hematopoyéticos también encuentra respaldo en la observación de que pueden encontrarse anomalías cromosómicas específicas asociadas con tipos particulares de leucemia en células normales de linaje hematopoyético así como en blastocitos leucémicos. Por ejemplo, la translocación recíproca t(9q34;22q11) asociada con aproximadamente el 95% de la leucemia mielógena crónica parece estar presente en células del linaje mieloide, eritroide y linfoide, lo que sugiere que se origina aberración cromosómica en células madre hematopoyéticas. Un subgrupo de células en determinados tipos de CML muestra el fenotipo de marcador celular de las células madre hematopoyéticas.

Aunque las neoplasias hematopoyéticas a menudo se originan a partir de células madre, las células progenitoras comprometidas o células diferenciadas más terminalmente de un linaje en desarrollo también pueden ser la fuente de algunas leucemias. Por ejemplo, la expresión forzada de la proteína de fusión Bcr/Abl (asociada con leucemia mielógena crónica) en células progenitoras mieloides comunes o células progenitoras de granulocitos/macrófagos produce una afección de tipo leucémico. Además, algunas aberraciones cromosómicas asociadas con subtipos de leucemia no se encuentran en la población celular con un fenotipo de marcador de células madre hematopoyéticas, pero se encuentran en una población celular que muestra marcadores de un estado más diferenciado de la ruta hematopoyética (Turhan et al., 1995, *Blood* 85:2154-2161). Por lo tanto, mientras que las células progenitoras

comprometidas y otras células diferenciadas pueden tener solo un potencial limitado para división celular, las células leucémicas pueden haber adquirido la capacidad para crecer de manera no regulada, en algunos casos imitando las características de autorrenovación de las células madre hematopoyéticas (Passegue et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100:11842-9).

- 5 En algunas formas de realización, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia linfoide, en la que las células anómalas se derivan de y/o muestran el fenotipo característico de células del linaje linfoide. Las neoplasias linfoides pueden subdividirse en neoplasias de células B, neoplasias de células T y de linfocitos citolíticos naturales y linfoma de Hodgkin. Las neoplasias de células B pueden subdividirse adicionalmente en neoplasia de células B precursoras y neoplasia de células B maduras/periféricas. Ejemplos de neoplasias de células B son leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras) mientras que ejemplos de neoplasias de células B maduras/periféricas son leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico pequeño, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico, linfoma esplénico de zona marginal de células B, leucemia de células pilosas, plasmacitoma/mieloma de células plasmáticas, linfoma extranodal de zona marginal de células B de tipo MALT, linfoma nodal de zona marginal de células B, linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfoma difuso de células B grandes, linfoma mediastínico de células B grandes, linfoma de efusión primaria y linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt. Los compuestos divulgados en el presente documento son particularmente útiles en el tratamiento de neoplasias de células T y de linfocitos citolíticos naturales, que se subdividen adicionalmente en neoplasia de células T precursoras y neoplasias de células T maduras (periféricas). Un ejemplo de neoplasia de células T precursoras es linfoma/leucemia linfoblástica de células T precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras) mientras que ejemplos de neoplasias de células T (periféricas) maduras son leucemia prolinfocítica de células T, leucemia linfocítica granular de células T, leucemia agresiva de linfocitos citolíticos naturales, leucemia/linfoma de células T adultas (HTLV-1), linfoma extranodal de linfocitos citolíticos naturales/células T, linfoma de células T de tipo enteropatía, de tipo nasal, linfoma hepatoesplénico de células T gamma-delta, linfoma subcutáneo de células T de tipo paniculitis, micosis fungoide/síndrome de Sezary, linfoma anaplásico de células grandes, linfoma de células T periféricas, de tipo cutáneo primario, de células T/nulas, no caracterizado de otro modo, linfoma angioinmunoblastico de células T, linfoma anaplásico de células grandes, de células/nulas, de tipo sistémico primario. El tercer miembro de neoplasias linfoides es el linfoma de Hodgkin, también denominado enfermedad de Hodgkin. Los ejemplos de diagnósticos de esta clase que pueden tratarse con los compuestos incluyen, entre otros, linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular y diversas formas clásicas de enfermedad de Hodgkin, siendo ejemplos de miembros de los mismos linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular (grados 1 y 2), linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos, linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y linfoma de Hodgkin de deplección de linfocitos. En diversas formas de realización, cualquiera de las neoplasias linfoides que están asociadas con actividad de JAK aberrante pueden tratarse con los compuestos inhibidores de JAK.
- 35 En algunas formas de realización, la neoplasia hematopoyética tratada es una neoplasia mieloide. Este grupo incluye una gran clase de trastornos proliferativos celulares que implican o muestran el fenotipo característico de las células del linaje mieloide. Las neoplasias mieloides pueden subdividirse en enfermedades mieloproliferativas, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas. Ejemplos de enfermedades mieloproliferativas son leucemia mielógena crónica (por ejemplo, positivo para cromosoma Filadelfia (t(9;22)(q34;q11)), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica/síndrome hipereosinofílico, mielofibrosis idiopática crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial. Ejemplos de enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas son leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielógena crónica típica y leucemia mielomonocítica juvenil. Ejemplos de síndromes mielodisplásicos son anemia resistente al tratamiento, con sideroblastos en anillo y sin sideroblastos en anillo, citopenia resistente al tratamiento (síndrome mielodisplásico) con displasia multilinaje, anemia resistente al tratamiento (síndrome mielodisplásico) con blastocitos en exceso, síndrome 5q y síndrome mielodisplásico. En diversas formas de realización, cualquiera de las neoplasias mieloides que están asociadas con actividad de JAK aberrante puede tratarse con los compuestos inhibidores de JAK.
- 50 En algunas formas de realización, los compuestos inhibidores de JAK pueden usarse para tratar leucemias mieloides agudas (AML), que representan una gran clase de neoplasias mieloides que tienen su propia subdivisión de trastornos. Estas subdivisiones incluyen, entre otras, AML con traslocaciones citogenéticas recurrentes, AML con displasia multilinaje y otra AML no clasificada de otro modo. Los ejemplos de AML con traslocaciones citogenéticas recurrentes incluyen, entre otras, AML con t(8; 21)(q22;q22), AML1(CBF-alfa)/ETO, leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17)(q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alfa), AML con eosinófilos de médula ósea anómalos (inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q11), CBFb/MYH11X) y AML con anomalías en 11q23 (MLL). Ejemplos de AML con displasia multilinaje son aquellas que están asociadas con o sin síndrome mielodisplásico anterior. Otras leucemias mieloides agudas no clasificadas dentro de ningún grupo definible incluyen, AML mínimamente diferenciada, AML sin maduración, AML con maduración, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia monocítica aguda, leucemia eritroide aguda, leucemia megacariocítica aguda, leucemia basófila aguda y panniculosis aguda con mielofibrosis.
- 65 Un medio de someter a ensayo una inhibición de este tipo es la detección del efecto de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina sobre la regulación al alza de productos génicos posteriores. En el ensayo de Ramos/IL4, se estimulan células B con la citocina interleucina-4 (IL-4), lo que conduce a la activación de la ruta de JAK/Stat a través de la fosforilación de las cinasas de la familia JAK, JAK1 y JAK3, que a su vez fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-6. Uno de los genes regulados al alza mediante Stat-6 activado es el receptor de IgE de baja afinidad,

CD23. Para estudiar el efecto de los inhibidores (por ejemplo, el compuesto de pirimidindiamina 2,4-sustituida descrito en el presente documento) sobre las cinasas JAK1 y JAK3, se estimulan células B Ramos humanas con IL-4 humana. De 20 a 24 horas tras la estimulación, se tiñen las células para la regulación al alza de CD23 y se analizan usando FACS. Una reducción de la cantidad de CD23 presente en comparación con las condiciones de control indica que el compuesto de ensayo inhibe activamente la ruta de la cinasa JAK. Un ejemplo de ensayo de este tipo se describe en mayor detalle en el ejemplo 2.

La actividad de los compuestos descrita en el presente documento puede caracterizarse adicionalmente sometiendo a ensayo el efecto de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento sobre la respuesta proliferativa de las células T humanas primarias. En este ensayo, células T humanas primarias derivadas de sangre periférica y preactivadas a través de la estimulación del receptor de células T y CD28, proliferan en cultivo en respuesta a la citocina interleucina-2 (IL-2). Esta respuesta proliferativa depende de la activación de las tirosina cinasas JAK-1 y JAK-3, que fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-5. Las células T humanas primarias se incuban con los compuestos de 2,4-pirimidindiamina en presencia de IL-2 durante 72 horas y en el punto final del ensayo se miden las concentraciones de ATP intracelular de punto final del ensayo para evaluar la disponibilidad celular. Una reducción en la proliferación celular en comparación con las condiciones de control es indicativa de inhibición de la ruta de la cinasa JAK.

La actividad de los compuestos descritos en el presente documento puede caracterizarse adicionalmente sometiendo a ensayo el efecto de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento sobre células epiteliales de pulmón A549 y células U937. Las células epiteliales de pulmón A549 y las células U937 regulan al alza la expresión en superficie de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una variedad de estímulos diferentes. Por lo tanto, usando la expresión de ICAM-1 como lectura, pueden evaluarse los efectos del compuesto de ensayo sobre diferentes rutas de señalización en el mismo tipo celular. La estimulación con IL-1 β a través del receptor de IL-1 β activa la ruta de TRAF6/NFkB dando como resultado la regulación al alza de ICAM-1. El IFNy induce la regulación al alza de ICAM-1 a través de la activación de la ruta de JAK1/JAK2. La regulación al alza de ICAM-1 puede cuantificarse mediante citometría de flujo por medio de una curva de dosis de compuesto y se calculan los valores de CE_{50} .

Los compuestos activos que se describen en el presente documento inhiben generalmente la ruta de cinasa JAK con una CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 1 mM o inferior; como se ha medido en los ensayos descritos en el presente documento. Naturalmente, los expertos en la técnica apreciarán que el compuesto que muestra CI_{50} inferiores, (en el orden, por ejemplo, de 100 μ M, 75 μ M, 50 μ M, 40 μ M, 30 μ M, 20 μ M, 15 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, o incluso inferiores) puede ser particularmente útil en aplicaciones terapéuticas. En los casos en que se desea una actividad específica para una célula particular, el compuesto puede someterse a ensayo para determinar la actividad con el tipo celular deseado y a cribado inverso para determinar una falta de actividad frente a otros tipos celulares. El grado deseado de "inactividad" en dichos cribados inversos, o la razón deseada de actividad frente a inactividad, pueden variar para diferentes situaciones y pueden seleccionarse por el usuario.

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos también inhiben típicamente la expresión estimulada por IL-4 de CD23 en células B con una CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 20 mM o inferior, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM o incluso inferior. Un ensayo adecuado que puede usarse en el ensayo descrito en el ejemplo 2, "Ensayo para determinar la línea de células B Ramos estimulada con IL-4." En determinadas formas de realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos tienen una CI_{50} inferior o igual a 5 μ M, superior a 5 μ M pero inferior a 20 μ M, superior a 20 μ M o superior a 20 μ M pero inferior a 50 μ M en el ensayo descrito en el ejemplo 2.

Además, los compuesto de 2,4-pirimidindiamina activos inhiben típicamente una actividad de células T primarias de seres humanos con una CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 20 μ M o inferior, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 μ M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM o incluso inferior. Puede determinarse la CI_{50} frente a células T primarias de seres humanos en un ensayo convencional *in vitro* con células T primarias de seres humanos aisladas. Un ensayo adecuado que puede usarse es el ensayo que se ha descrito anteriormente, "Ensayo para determinar la proliferación de células T humanas primarias estimuladas con IL-2." En algunas formas de realización, los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos tienen una CI_{50} inferior o igual a 5 mM, superior a 5 mM pero inferior a 20 μ M, superior a 20 μ M o superior a 20 μ M pero inferior a 50 μ M en el ensayo descrito anteriormente.

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos también inhiben típicamente la expresión de ICAM1 (CD54) inducida por exposición de IFNy en células U937 o A549 con una CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 20 mM o inferior, típicamente en el intervalo de aproximadamente 10 M, 1 μ M, 500 nM, 100 nM, 10 nM, 1 nM o incluso inferior. Puede determinarse la CI_{50} frente a la expresión de ICAM (CD54) en células estimuladas por IFNy en un ensayo celular funcional con una línea celular A549 o U937 aislada. Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina activos tienen típicamente una CI_{50} inferior o igual a 20 μ M, superior a 20 μ M o superior a 20 μ M pero inferior a 50 μ M en el ensayo.

Utilidad de los compuestos como herramientas de búsqueda

65 Un experto en la técnica entenderá que pueden usarse determinados complejos de proteína-ligando cristalizados, en particular complejos JAK-ligando, y sus correspondientes coordenadas de estructura de rayos X para revelar nueva

información estructural útil para entender la actividad biológica de cinasas tal como se describen en el presente documento. Además, las características estructurales clave de las proteínas mencionadas anteriormente, en particular la forma del sitio de unión al ligando, son útiles en procedimientos para diseñar o identificar moduladores selectivos de cinasas y en resolver las estructuras de otras proteínas con características similares. Tales complejos de este tipo 5 proteína-ligando que tienen compuestos descritos en el presente documento como su componente de ligando, son un aspecto de la invención.

Además, un experto en la técnica apreciaría que tales cristales de calidad para rayos X adecuados pueden usarse como parte de un procedimiento para identificar un agente candidato que puede unirse a y modular la actividad de 10 cinasas. Tales procedimientos pueden caracterizarse por los siguientes aspectos: a) introducir en un programa informático adecuado información que define un dominio de unión a ligando de una cinasa en una conformación (por ejemplo tal como se define mediante coordenadas de estructura de rayos X obtenidas de cristales de calidad para rayos X adecuados tal como se ha descrito anteriormente) en el que el programa informático crea un modelo de estructuras tridimensionales del dominio de unión a ligando, b) introducir un modelo de la estructura tridimensional de 15 un agente candidato en el programa informático, c) superponer el modelo del agente candidato al modelo del dominio de unión a ligando, y d) evaluar si el modelo de agente candidato encaja espacialmente con el dominio de unión a ligando. Los aspectos a-d no se llevan a cabo necesariamente en el orden mencionado anteriormente. Tales procedimientos pueden suponer adicionalmente: realizar un diseño de fármacos racional con el modelo de la estructura 20 tridimensional y seleccionar un agente candidato potencial conjuntamente con modelado por ordenador.

Adicionalmente, un experto en la técnica apreciaría que tales procedimientos pueden suponer adicionalmente: emplear 25 un agente candidato, así determinado para encajar espacialmente en el dominio de unión a ligando, en un ensayo de actividad biológica para la modulación de cinasas, y determinar si dicho agente candidato modula la actividad cinasa en el ensayo. Tales procedimientos también pueden incluir administrar el agente candidato, determinado para modular la actividad cinasa, a un mamífero que padece una afección que puede tratarse mediante la modulación de cinasa, tal como los descritos anteriormente.

Además, un experto en la técnica apreciará que los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse en un procedimiento de evaluación de la capacidad de un agente de ensayo para asociarse con una molécula o 30 complejo molecular que incluye un dominio de unión a ligando de una cinasa. Un procedimiento de este tipo puede caracterizarse por los siguientes aspectos: a) crear un modelo informático de una cavidad de unión a cinasa usando coordenadas de estructuras obtenidas de cristales de calidad para rayos X adecuados de la cinasa, b) emplear 35 algoritmos informáticos para realizar una operación de ajuste entre el agente de ensayo y el modelo informático de la cavidad de unión y c) analizar los resultados de la operación de ajuste para cuantificar la asociación entre el agente de ensayo y el modelo informático de la cavidad de unión.

Utilidad de los compuestos como agentes de cribado

Para emplear los compuestos descritos en el presente documento en un procedimiento de cribado para agentes 40 candidatos que se unen a, por ejemplo una proteína JAK, la proteína se une a un soporte y se añade un compuesto descrito en el presente documento al ensayo. Alternativamente, el compuesto descrito en el presente documento se une al soporte, por ejemplo a través de un enlazador que no afecta de manera excesiva a la actividad biológica y se añade la proteína. Las clases de agentes candidatos entre los cuales pueden buscarse agentes de unión novedosos incluyen anticuerpos específicos, agentes de unión no naturales identificados en cribados de bibliotecas clínicas, 45 análogos de péptidos, etc. De particular interés son los ensayos de cribado para agentes candidatos que tienen una baja toxicidad para células humanas. Puede usarse una amplia variedad de ensayos para este fin, incluidos ensayos de unión de proteína-proteína *in vitro* marcadas, ensayos de cambio de movilidad electroforética, inmunoensayos para unión de proteínas, ensayos funcionales (ensayos de fosforilación, etc.) y similares.

50 La determinación de la unión del agente candidato a, por ejemplo, una proteína JAK puede realizarse de varias formas. En un ejemplo, el agente candidato (el compuesto descrito en el presente documento) se marca, por ejemplo, con un resto fluorescente o radioactivo y se determina directamente la unión. Por ejemplo, esto puede realizarse uniendo toda o una parte de la proteína JAK a un soporte sólido, añadiendo un agente marcado (por ejemplo un compuesto descrito en el presente documento en el que se ha sustituido al menos un átomo por un isótopo detectable), separando por 55 lavado el reactivo en exceso y determinando si la cantidad del marcador es la presente en el soporte sólido. Pueden utilizarse diversas etapas de bloqueo y lavado tal como se conoce en la técnica. "Marcado" significa que el compuesto está marcado o bien directamente o bien indirectamente con algo que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiqueta quimioluminiscente o moléculas de unión específicas, etc. Las moléculas de unión específicas incluyen pares, tales 60 como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los miembros de unión específicos, el miembro complementario se marcaría normalmente con una molécula que proporciona detección, según procedimientos conocidos, tal como se explicó anteriormente. El marcador puede proporcionar directamente o indirectamente una señal detectable.

En algunas formas de realización, solo se marca uno de los componentes. Por ejemplo, puede marcarse una proteína JAK en las posiciones de tirosina usando ^{125}I o con fluoróforos. Alternativamente, puede marcarse un componente con marcadores diferentes, usando ^{125}I para las proteínas, por ejemplo, y un fluoróforo para los agentes candidatos.

5 Los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse como competidores para cribar candidatos de fármaco adicionales. "Agente bioactivo candidato" o "candidato de fármaco" o equivalentes gramaticales tal como se usan en el presente documento describen cualquier molécula, por ejemplo, proteína, oligopéptido, molécula orgánica pequeña, polisacárido, polinucleótido, etc., que va a someterse a ensayo para determinar la bioactividad. Pueden ser capaces de alterar directamente o indirectamente el fenotipo de proliferación celular o la expresión de una secuencia de proliferación celular, incluyendo tanto secuencias de ácido nucleico como secuencias de proteína. En otros casos, se criba la alteración de actividad y/o unión de proteína de proliferación celular. En el caso en que se crie la actividad o unión de proteína, algunas formas de realización excluyen moléculas que ya se sabe que se unen a esa proteína particular. Los ejemplos de formas de realización de ensayos descritos en el presente documento incluyen agentes candidatos, que no se unen a la proteína diana en su estado nativo endógeno, denominadas en el presente documento agentes "exógenos". En un ejemplo, los agentes exógenos excluyen adicionalmente anticuerpos frente a proteínas JAK.

Los agentes candidatos pueden englobar numerosas clases químicas, aunque normalmente son moléculas orgánicas que tienen un peso molecular de más de aproximadamente 100 daltons y menos de aproximadamente 2.500 daltons. 20 Los agentes candidatos incluyen grupos funcionales necesarios para la interacción estructural con proteínas, particularmente unión de hidrógeno y unión lipófila y normalmente incluyen al menos un grupo amina, carbonilo, hidroxilo, éter o carboxilo, por ejemplo al menos dos de los grupos químicos funcionales. Los agentes candidatos a menudo incluyen estructuras carbonadas o de heterociclo cíclicas y/o estructuras aromáticas o poliaromáticas sustituidas con uno o más de los grupos funcionales anteriores. Los agentes candidatos también se encuentran entre biomoléculas que incluyen péptidos, sacáridos, ácidos grasos, esteroides, purinas, pirimidinas, derivados, análogos estructurales o combinaciones de los mismos.

30 Los agentes candidatos se obtienen de una amplia diversidad de fuentes que incluyen bibliotecas de compuestos naturales o sintéticos. Por ejemplo, se dispone de numerosos medios para síntesis aleatoria y dirigida de una amplia diversidad de biomoléculas y compuestos orgánicos, incluida la expresión de oligonucleótidos aleatorizados. Alternativamente, se dispone o se producen fácilmente bibliotecas de compuestos naturales en forma de extractos de bacterias, de hongos, de plantas y de animales. Adicionalmente, se modifican fácilmente bibliotecas y compuestos naturales o producidos sintéticamente a través de medios químicos, físicos y bioquímicos convencionales. Los agentes farmacológicos conocidos pueden someterse a modificaciones químicas dirigidas o aleatorias, tales como acilación, 35 alquilación, esterificación, amidificación para producir análogos estructurales.

40 En un ejemplo, la unión del agente candidato se determina mediante el uso de ensayos de unión competitivo. En este ejemplo, el competidor es un resto de unión que se sabe que se une a una proteína JAK, tal como un anticuerpo, péptido, asociado de unión, ligando, etc. En determinadas circunstancias, puede haber unión competitiva como entre el agente candidato y el resto de unión, desplazando el resto de unión al agente candidato.

45 En algunas formas de realización, se marca el agente candidato. O bien el agente candidato, o bien el competidor, o ambos, se añaden en primer lugar a por ejemplo una proteína JAK durante un tiempo suficiente para permitir la unión, si está presente. Pueden realizarse incubaciones a cualquier temperatura que facilite la actividad óptima, normalmente entre 4 °C y 40 °C. Los períodos de incubación se seleccionan para obtener actividad óptima, pero también pueden optimizarse para facilitar un rápido examen de alto rendimiento. El reactivo en exceso generalmente se retira o se elimina por lavado. Entonces se añade el segundo componente y se sigue la presencia o ausencia del componente marcado, para indicar la unión.

50 En un ejemplo, se añade en primer lugar el competidor, seguido por el agente candidato. El desplazamiento del competidor es una indicación de que el agente candidato se está uniendo a una proteína JAK y por tanto puede unirse a, y potencialmente modular, la actividad de la proteína JAK. En esta forma de realización, puede marcarse cualquier componente. Por tanto, por ejemplo, si se marca el competidor, la presencia de marcador en la disolución de lavado indica desplazamiento por el agente. Alternativamente, si se marca el agente candidato, la presencia del marcador en el soporte indica desplazamiento.

60 En una forma de realización alternativa, se añade en primer lugar el agente candidato, con incubación y lavado, seguido del competidor. La ausencia de unión por parte del competidor puede indicar que el agente candidato se une a una proteína JAK con afinidad superior. Por lo tanto, si el agente candidato está marcado, la presencia del marcador en el soporte, junto con una falta de unión de competidor, puede indicar que el agente candidato puede unirse a la proteína JAK.

65 Puede ser valioso identificar el sitio de unión de una proteína JAK. Esto puede realizarse en una variedad de formas. En una forma de realización, una vez que se ha identificado que la proteína JAK se une al agente candidato, la proteína JAK se fragmenta o se modifica y los ensayos se repiten para identificar los componentes necesarios para la unión.

Se somete a ensayo la modulación cribando agentes candidatos que pueden modular la actividad de una proteína JAK incluidas las etapas de combinar un agente candidato con la proteína JAK, como anteriormente, y determinar una alteración en la actividad biológica de la proteína JAK. Por lo tanto, en esta forma de realización, el agente candidato debe tanto unirse (aunque esto puede no ser necesario), como alterar su actividad biológica o bioquímica tal como se define en el presente documento. Los procedimientos incluyen tanto procedimientos de cribado *in vitro* como el cribado *in vivo* de células para determinar alteraciones en la viabilidad, morfología celulares, y similares.

Alternativamente, puede usarse un cribado diferencial para identificar candidatos de fármaco que se unen a una proteína JAK nativa, pero que no pueden unirse a una proteína JAK modificada.

Pueden incluirse una diversidad de otros reactivos en los ensayos de cribado. Estos incluyen reactivos tales como sales, proteínas neutras, por ejemplo, albúmina, detergentes, etc., que pueden usarse para facilitar la unión proteína-proteína óptima y/o reducir interacciones no específicas o de fondo. También pueden usarse reactivos que mejoran de otro modo la eficacia del ensayo, tales como inhibidores de proteasa, inhibidores de nucleasa, agentes antimicrobianos, etc. La mezcla de componentes puede añadirse en cualquier orden que proporcione la unión necesaria.

Procedimientos de administración

El o los compuestos de 2,4-pirimidindiamina o el o los profármacos descritos en el presente documento, o composiciones de los mismos, se usarán generalmente en una cantidad eficaz para lograr el resultado pretendido, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la afección particular que se está tratando. El o los compuestos pueden administrarse terapéuticamente para lograr beneficio terapéutico o profilácticamente para lograr beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se quiere decir erradicación o mejora del trastorno subyacente que está tratándose y/o erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de manera que el paciente notifique una mejoría en la sensación o la afección, a pesar de que el paciente pueda estar aquejado todavía del trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece alergia proporciona beneficio terapéutico no solo cuando se erradica o mejora la respuesta alérgica subyacente, sino también cuando el paciente notifica una disminución en la gravedad o la duración de los síntomas asociados con la alergia tras la exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el beneficio terapéutico en el contexto de asma incluye una mejoría en la respiración tras el comienzo de un ataque asmático o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios asmáticos. Como otro ejemplo específico, el beneficio terapéutico en el contexto del rechazo de trasplante incluye la capacidad para aliviar un episodio de rechazo agudo, tal como, por ejemplo, HVGR o GVHR, o la capacidad para prolongar el periodo de tiempo entre el comienzo de los episodios de rechazo agudo y/o el comienzo del rechazo crónico. El beneficio terapéutico incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se consigue mejoría.

La cantidad de compuesto administrado dependerá de una diversidad de factores, incluidos, por ejemplo, la afección particular que se está tratando, el modo de administración, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular. La determinación de una dosificación eficaz se encuentra completamente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Tal como saben los expertos en la técnica, la dosificación preferida de los compuestos de 2,4-pirimidindiamina dependerá de la edad, el peso, la salud general y la gravedad de la afección del individuo que se está tratando. También puede ser necesario adaptar la dosificación al sexo del individuo y/o la capacidad pulmonar del individuo, cuando se administra mediante inhalación. La dosificación también puede adaptarse a individuos que padecen más de una afección o a aquellos individuos que tienen afecciones adicionales que afectan a la capacidad pulmonar y a la capacidad para respirar normalmente, por ejemplo, enfisema, bronquitis, neumonía e infecciones respiratorias. La dosificación y la frecuencia de administración de los compuestos o profármacos del mismo también dependerán de si los compuestos se formulan para el tratamiento de episodios agudos de una afección o para el tratamiento profiláctico de un trastorno. Por ejemplo, episodios agudos de afecciones alérgicas, incluidas asma relacionada con alergia, rechazo de trasplante, etc. Un médico experto podrá determinar la dosis óptima para un individuo particular.

Para la administración profiláctica, el compuesto puede administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una de las afecciones descritas anteriormente. Por ejemplo, si se desconoce si un paciente es alérgico a un fármaco particular, el compuesto puede administrarse antes de la administración del fármaco para evitar o mejorar una respuesta alérgica al fármaco. Alternativamente, la administración profiláctica puede aplicarse para evitar la aparición de síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a un paciente que padece alergia antes de la exposición esperada al alérgeno. Los compuestos también pueden administrarse de manera profiláctica a individuos sanos que se exponen repetidamente a agentes conocidos para una de las enfermedades descritas anteriormente para impedir la aparición del trastorno. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a un individuo sano que se expone repetidamente a un alérgeno conocido por inducir alergias, tal como látex, en un intento de impedir que el individuo desarrolle una alergia. Alternativamente, un compuesto puede administrarse a un paciente que padece asma antes de participar en actividades que desencadenan ataques de asma para disminuir la gravedad de, o evitar completamente, un episodio asmático.

En el contexto del rechazo de trasplantes, el compuesto puede administrarse mientras el paciente no está teniendo una reacción de rechazo agudo para evitar el comienzo del rechazo y/o antes de la aparición de las indicaciones clínicas de rechazo crónico. El compuesto puede administrarse sistémicamente al paciente, así como administrarse al tejido u órgano antes de trasplantar el tejido u órgano en el paciente.

5 La cantidad de compuesto administrada dependerá de una diversidad de factores, incluidos, por ejemplo, la indicación particular que está tratándose, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que se está tratando y la edad y el peso del paciente, y la biodisponibilidad del compuesto activo particular. La determinación de una dosificación eficaz está completamente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

10 Las dosis eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, puede formularse una dosificación inicial para su uso en animales para lograr una concentración en suero o sangre circulante de compuesto activo que es de, o superior a, una Cl_{50} del compuesto particular tal como se mide en un ensayo *in vitro*. El cálculo de dosificaciones para lograr dichas concentraciones en suero o sangre circulante teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular está completamente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica. Para orientación, se remite al lector a Fingl & Woodbury, "General Principles", En: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, páginas 1-46, última edición, Pergamon Press, y las referencias citadas en el mismo.

15 20 Las dosificaciones iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Los modelos animales útiles para someter a ensayo la eficacia del compuesto para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente se conocen bien en la técnica. Modelos animales adecuados de reacciones de hipersensibilidad o alérgicas se describen por Foster, (1995) Allergy 50 (Supl. 21):6-9, discusión 34-38 y Tumas et al., (2001), J. Allergy Clin. Immunol. 107(6):1025-1033. Modelos animales adecuados de rinitis alérgica se describen por Szelenyi et al., (2000), Arzneimittelforschung 50(11):1037-42; Kawaguchi et al., (1994), Clin. Exp. Allergy 24(3):238-244 y Sugimoto et al., (2000), Immunopharmacology 48(1):1-7. Modelos animales adecuados de conjuntivitis alérgica se describen por Carreras et al., (1993), Br. J. Ophthalmol. 77(8):509-514; Saiga et al., (1992), Ophthalmic Res. 24(1):45-50; y Kunert et al., (2001), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42(11):2483-2489. Modelos animales adecuados de mastocitosis sistémica se describen por O'Keefe et al., (1987), J. Vet. Intern. Med. 1(2):75-80 y Bean-Knudsen et al., (1989), Vet. Pathol. 26(1):90-92. Modelos animales adecuados de síndrome de hiper IgE se describen por Claman et al., (1990), Clin. Immunol. Immunopathol. 56(1):46-53. Modelos animales adecuados de linfoma de células B se describen por Hough et al., (1998), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:13853-13858 y Hakim et al., (1996), J. Immunol. 157(12):5503-5511. Modelos animales adecuados de trastornos atópicos tales como dermatitis atópica, eccema atópico y asma atópico se describen por Chan et al., (2001), J. Invest. Dermatol. 117(4):977-983 y Suto et al., (1999), Int. Arch. Allergy Immunol. 120 (Supl. 1): 70-75. Modelos animales adecuados de rechazo de trasplante, tales como modelos de HVGR, se describen por O'Shea et al., (2004), Nature Reviews Drug Discovery 3:555-564; Cetkovic-Curlje & Tibbles, (2004), Current Pharmaceutical Design 10: 1767-1784; y Chengelian et al., (2003), Science 302:875-878. Los expertos en la técnica pueden adaptar rutinariamente tal información para determinar las dosificaciones adecuadas para la administración a seres humanos.

25 30 35 40 45 50 55 60 65 Las cantidades de dosificación se encontrarán normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 o 0,001 o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser superiores o inferiores, dependiendo de, entre otros factores, la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y diversos factores comentados anteriormente. La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del o de los compuestos que son suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse una vez a la semana, varias veces a la semana (por ejemplo, cada dos días), una vez al día o múltiples veces al día, dependiendo, entre otras cosas, del modo de administración, la indicación específica que se está tratando y el criterio del médico que prescribe. En casos de administración local o captación selectiva, tal como administración tópica local, la concentración local eficaz del o de los compuestos activos puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Las personas no especializadas en la técnica podrán optimizar dosificaciones locales eficaces sin una experimentación excesiva.

Preferentemente, el o los compuestos proporcionarán beneficio terapéutico o profiláctico sin producir una toxicidad sustancial. La toxicidad del compuesto puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos convencionales. La razón de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren compuestos que muestren índices terapéuticos altos.

La divulgación anterior relacionada con los requisitos de dosificación para los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida es adecuada para las dosificaciones requeridas para profármacos divulgados en el presente documento, entendiendo, de manera evidente para el experto en la técnica, que la cantidad del o de los profármacos administrados también dependerá de una diversidad de factores, incluidos, por ejemplo, la biodisponibilidad del o de los profármacos particulares y la tasa de conversación y eficacia para dar lugar al compuesto farmacológico activo con la vía de administración seleccionada. La determinación de una dosificación eficaz del o de los profármacos para un uso y modo de administración particulares se encuentra completamente dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

Las dosificaciones eficaces pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos de actividad y metabolismo *in vitro*. Por ejemplo, puede formularse una dosificación inicial de profármaco para su uso en animales para lograr una concentración en suero o sangre circulante del compuesto activo de metabolito que sea de ,o superior a, una Cl_{50} del compuesto particular tal como se mide en un ensayo *in vitro*, tal como CHMC o BMMC *in vitro* y otros ensayos *in vitro* descritos en la solicitud de Estados Unidos con Nº de serie 10/355.543 presentada el 31 de enero de 2003 (documento de Estados Unidos 2004/0029902A1), la solicitud internacional con Nº de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud de Estados Unidos con Nº de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional con Nº de serie PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), la solicitud de Estados Unidos con Nº de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 y la solicitud internacional con Nº de serie PCT/US2004/24716 (documento WO 05/016893). El cálculo de dosificaciones para lograr tales concentraciones en suero o sangre circulante teniendo en cuenta la biodisponibilidad del profármaco particular a través de la ruta de administración deseada se encuentra completamente dentro de las capacidades de personas especializadas en la técnica. Para orientación, se remite al lector a Fingl & Woodbury, "General Principles", en: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, páginas 1-46, última edición, Pergamon Press, y a las referencias citadas en el mismo.

También se divulan en el presente documento kits para la administración de la 2,4-pirimidindiamina, profármaco de la misma o formulaciones farmacéuticas que incluyen el compuesto que pueden incluir una cantidad de dosificación de al menos una 2,4-pirimidindiamina o una composición que incluye al menos una 2,4-pirimidindiamina, tal como se divulga en el presente documento. Los kits pueden incluir un envase adecuado y/o instrucciones para el uso del compuesto. Los kits también pueden incluir un medio para la administración de la, al menos una, 2,4-pirimidindiamina o composiciones que incluyen al menos una 2,4-pirimidindiamina, tal como un inhalador, un dispensador de pulverización (por ejemplo, pulverizador nasal), jeringuilla para inyección o envase a presión para cápsulas, comprimidos, supositorios u otro dispositivo tal como se describe en el presente documento. Un kit también puede proporcionar el compuesto y reactivos para preparar una composición para su administración. La composición puede encontrarse en forma seca o liofilizada o en una solución, particularmente una solución estéril. Cuando la composición se encuentra en una forma seca, el reactivo puede incluir un diluyente farmacéuticamente aceptable para preparar una formulación líquida. El kit puede contener un dispositivo para la administración o para dispensar las composiciones, incluidos, pero sin limitación, jeringuilla, pipeta, parche transdérmico o inhalador.

Los kits pueden incluir otros compuestos terapéuticos para su uso conjuntamente con el compuesto descrito en el presente documento. En una forma de realización, los agentes terapéuticos son compuestos inmunosupresores o anti-alérgenos. Estos compuestos pueden proporcionarse en forma separada o mezclada con los compuestos de la presente invención.

Los kits incluirán instrucciones apropiadas para la preparación y la administración de la composición, efectos secundarios de las composiciones y cualquier otra información relevante. Las instrucciones pueden estar en cualquier formato adecuado, incluido, pero sin limitación, impresos, cinta de vídeo, disco legible en ordenador o disco óptico.

Una forma de realización divulgada es un kit que incluye un compuesto de fórmula I, o un profármaco del mismo, un envase e instrucciones para su uso.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un kit que incluye la formulación farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula I o un profármaco del mismo y al menos un excipiente, un diluyente, un conservante, un estabilizante farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos, un envase e instrucciones para su uso.

Otra forma de realización proporciona un kit para tratar a un individuo que padece o es propenso a padecer las afecciones descritas en el presente documento, que incluye un recipiente que incluye una cantidad de dosificación de una 2,4-pirimidindiamina o composición, tal como se divultan en el presente documento, e instrucciones para su uso.

El recipiente puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica que sea apropiado para el almacenamiento y la administración de formulaciones de uso oral, intravenoso, tópico, rectal, uretral o por inhalación.

También se proporcionan kits que contienen dosificaciones suficientes de la 2,4-pirimidindiamina o composición para proporcionar un tratamiento eficaz a un individuo durante un periodo prolongado, tal como una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas u 8 semanas o más.

Un experto en la técnica apreciará que las formas de realización resumidas anteriormente pueden usarse juntas en cualquier combinación adecuada para generar formas de realización adicionales no citadas expresamente anteriormente y que se considera que dichas formas de realización son parte de la presente invención.

60 Procedimientos de preparación

Los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento pueden sintetizarse por medio de una diversidad de rutas sintéticas diferentes usando materiales de partida disponibles comercialmente y/o materiales de partida preparados mediante procedimientos sintéticos convencionales. Ejemplos de procedimientos adecuados que pueden adaptarse de manera rutinaria para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina y los profármacos

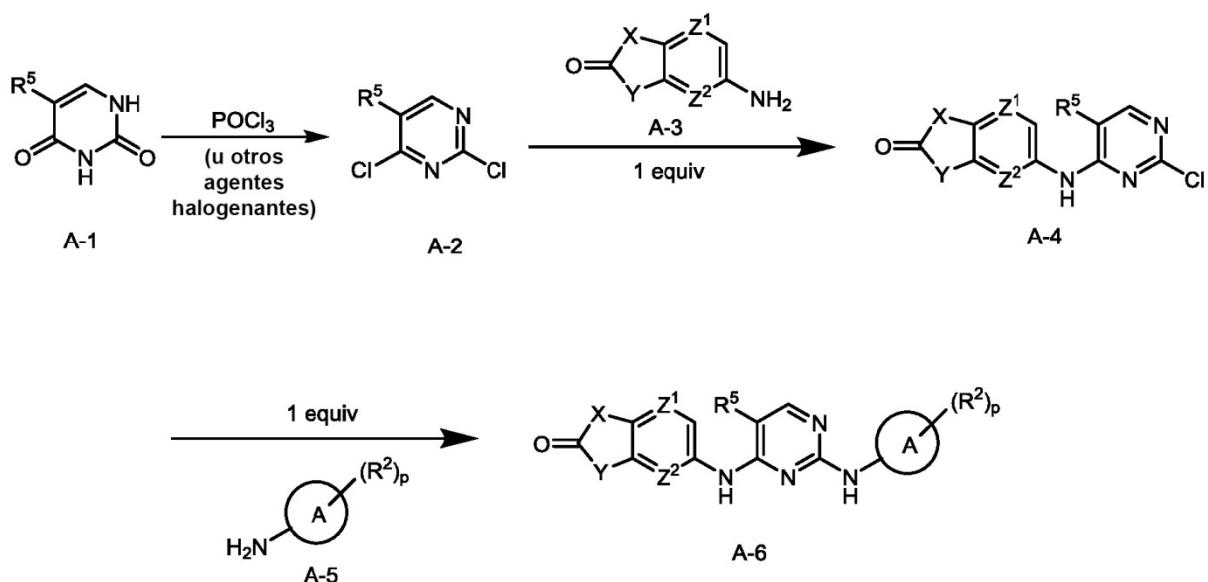
descritos en el presente documento se encuentran en la patente de Estados Unidos Nº 5.958.935. Ejemplos específicos que describen la síntesis de numerosos profármacos y compuestos de 2,4-pirimidindiamina, así como productos intermedios se describen, por lo tanto, en la solicitud de Estados Unidos con Nº de serie 10/355.543, presentada el 31 de enero de 2003 (documento de Estados Unidos 2004/0029902A1). Ejemplos de procedimientos adecuados que pueden usarse de manera rutinaria y/o adaptarse para sintetizar los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituida activos también pueden encontrarse en la solicitud internacional con Nº de serie PCT/US03/03022 presentada el 31 de enero de 2003 (documento WO 03/063794), la solicitud de Estados Unidos con Nº de serie 10/631.029 presentada el 29 de julio de 2003, la solicitud internacional con Nº de serie PCT/US03/24087 (documento WO 2004/014382), la solicitud de Estados Unidos con Nº de serie 10/903.263 presentada el 30 de julio de 2004 y la solicitud internacional con Nº de serie PCT/US2004/24716 (documento WO 05/016893). Todos los compuestos descritos en el presente documento (que incluyen profármacos) pueden prepararse mediante la adaptación rutinaria de estos procedimientos.

En los esquemas (I)-(II), a continuación, se representan ejemplos de rutas sintéticas que pueden usarse para sintetizar los compuestos de 2,4-pirimidindiamina descritos en el presente documento. Estos procedimientos se pueden adaptar de forma rutinaria para sintetizar los compuestos de pirimidindiamina 2,4-sustituidos descritos en el presente documento. Después de cada etapa de reacción, el producto se puede purificar o, dependiendo de la química, se puede utilizar en la siguiente etapa sin purificación. También se incluyen en los ejemplos siguientes ejemplos de procedimientos específicos para preparar las pirimidindiaminas 2,4-sustituidas descritas en el presente documento.

Los expertos en la técnica también podrán adaptar fácilmente estos ejemplos para la síntesis de pirimidindiaminas 2,4-sustituidas adicionales tal como se describen en el presente documento.

Los compuestos divulgados en el presente documento se pueden sintetizar, por ejemplo, a partir de uracilos sustituidos o no sustituidos tal como se ilustra en el esquema (I), a continuación. En el esquema (I), anillo A, R⁵, (R²)_p, X, Y, Z¹ y Z² son tal como se definen en el presente documento. Según el esquema (I), el uracilo A-1 se dihalogena en las posiciones 2 y 4 utilizando un agente halogenante estándar tal como POCl₃ (u otro agente halogenante estándar) en condiciones estándar para producir 2,4-dicloropirimidina A-2. Dependiendo del sustituyente R⁵, en la pirimidindiamina A-2, el cloruro en la posición C4 puede ser más reactivo hacia los nucleófilos que el cloruro en la posición C2. Esta reactividad diferencial se puede aprovechar para sintetizar 2,4-pirimidindiaminas I, por ejemplo cuando R⁵ es F, haciendo reaccionar en primer lugar 2,4-dicloropirimidina A-2 con un equivalente de amina A-3, produciendo 2-cloro-4-pirimidinamina 4N-sustituida A-4, seguida de amina A-5 para producir una 2,4-pirimidindiamina de fórmula A-6 (compuestos de fórmula I, en la que cada uno de R³ y R⁴ son H). Se pueden preparar compuestos de fórmula I, en la que uno o ambos de R³ y R⁴ no son H, por ejemplo, mediante la alquilación de los grupos NH en C2 o C4 de la pirimidin-2,4-diamina.

Esquema (I)



Normalmente, el haluro C4 es más reactivo con los nucleófilos. Sin embargo, como reconocerá una persona no especializada en la técnica, la identidad del sustituyente R⁵ puede alterar esta reactividad. Por ejemplo, cuando R⁵ es trifluorometilo, se obtiene una mezcla 50:50 de 4-pirimidinamina 4N-sustituida A-4 y la correspondiente 2-pirimidinamina 2N-sustituida (no representada). La regioselectividad de la reacción también se puede controlar ajustando el disolvente y otras condiciones de síntesis (tales como la temperatura), como es bien sabido en la técnica.

Los procedimientos alternativos de síntesis permiten una regioselectividad completa, por ejemplo, al producir moléculas A-6. Uno de estos procedimientos se describe con respecto al esquema (II), a continuación.

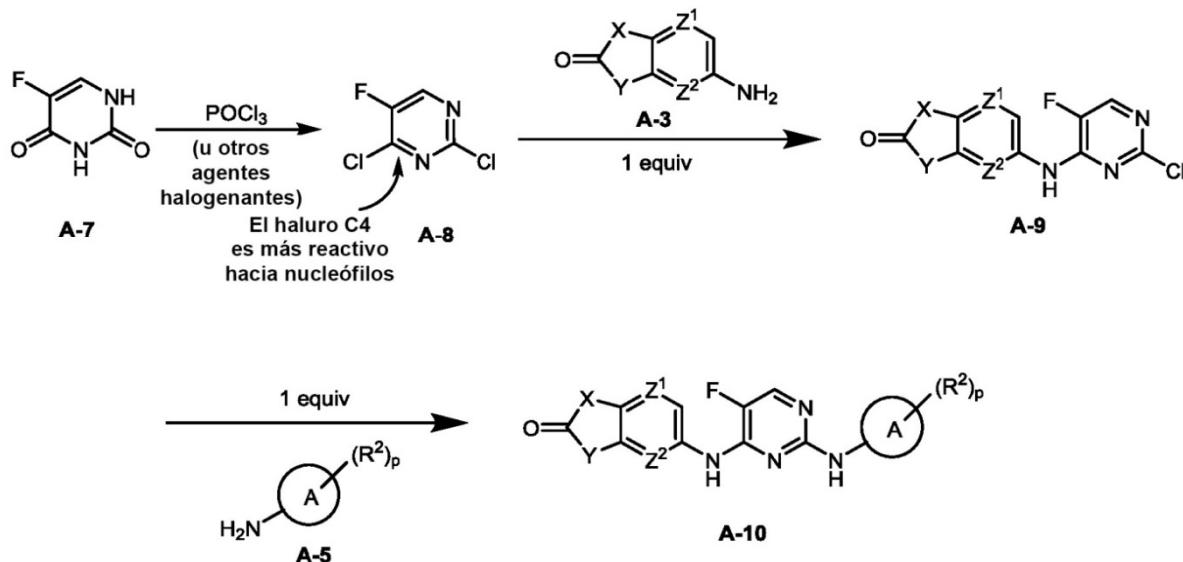
- 5 Las reacciones representadas en el esquema (I) para preparar A-4 y A-6 (y A-6 en el esquema (II), a continuación) pueden desarrollarse más rápidamente cuando las mezclas de reacción se calientan mediante microondas. Cuando se calienta de esta manera, se pueden utilizar las condiciones siguientes: calentamiento a 175 °C en etanol durante 5-20 min en un reactor Smith (Personal Chemistry, Uppsala, Suecia) en un tubo sellado (a 20 bar de presión).
- 10 Los materiales de partida de uracilo A-1 pueden adquirirse de fuentes comerciales o prepararse usando técnicas estándar de química orgánica. Los uracilos disponibles comercialmente que pueden usarse como materiales de partida en el esquema (I) incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, uracilo (Aldrich Nº de cat. 13.078-8; Registro CAS 66-22-8); 5-bromouracilo (Aldrich Nº de cat. 85.247-3; Registro CAS 51-20-7; 5-fluorouracilo (Aldrich Nº de cat. 85.847-1; Registro CAS 51-21-8); 5-yodouracilo (Aldrich Nº de cat. 85.785-8; Registro CAS 696-07-1); 5-nitrouracilo (Aldrich Nº de cat. 85.276-7; Registro CAS 611-08-5); 5-(trifluorometil)-uracilo (Aldrich Nº de cat. 22.327-1; Registro CAS 54-20-6). Uracilos 5-sustituidos adicionales están disponibles en General Intermediates of Canada, Inc., Edmonton, CA y/o Interchim, Cedex, Francia, o pueden prepararse usando técnicas estándar. Se proporcionan innumerables referencias de libros de texto que enseñan procedimientos sintéticos adecuados más adelante.
- 15
- 20 Las aminas A-3 y A-5 pueden adquirirse de fuentes comerciales o, alternativamente, pueden sintetizarse utilizando técnicas estándar. Por ejemplo, se pueden sintetizar aminas adecuadas a partir de precursores nitro usando química estándar. Ejemplos de reacciones específicas utilizadas para preparar anilinas se proporcionan en la sección de Ejemplos. Véase también Vogel, 1989, *Practical Organic Chemistry*, Addison Wesley Longman, Ltd. y John Wiley & Sons, Inc.
- 25 Una persona no especializada en la técnica reconocerá que, en algunos casos, las aminas A-3 y A-5 y/o el sustituyente X en el uracilo A-1 pueden incluir grupos funcionales que requieren protección durante la síntesis. La identidad exacta de cualquier grupo o grupos protectores usados dependerá de la identidad del grupo funcional que se está protegiendo y resultará evidente para los expertos en la técnica. Se puede encontrar una orientación para seleccionar grupos protectores apropiados, así como estrategias sintéticas para su unión y eliminación, por ejemplo, en *Green & Wuts*.
- 30
- 35 Por lo tanto, grupo protector se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Normalmente, un grupo protector puede eliminarse selectivamente según se deseé durante el curso de una síntesis. También se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vol. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, Nueva York. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("FMOC"), nitro-veratrilocarbonilo) y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación, aquellos en los que el grupo hidroxilo se acila para formar ésteres de acetato y benzoato o se alquila para formar éteres de bencilo y tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiranilo, éteres de trialquilsililo (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y éteres alílicos.
- 40
- 45 En la técnica se conocen innumerables referencias que enseñan procedimientos útiles para sintetizar pirimidinas en general, así como materiales de partida descritos en los esquemas. Para obtener orientación específica, se remite al lector a Brown, D. J., "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 16 (Weissberger, A., Ed.), 1962, Interscience Publishers, (Una división de John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown I"); Brown, D.J., "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 16, Suplemento I (Weissberger, A. y Taylor, E.C., Ed.), 1970, Wiley-Interscience, (Una división de John Wiley & Sons), Nueva York (Brown II"); Brown, D. J., "The Pyrimidines", en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 16, Suplemento II (Weissberger, A. y Taylor, E.C., Ed.), 1985, An Interscience Publication (John Wiley & Sons), Nueva York ("Brown III"); Brown, D. J., "The Pyrimidines" en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volumen 52 (Weissberger, A. y Taylor, E. C., Ed.), 1994, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, páginas 1-1509 (Brown IV"); Kenner, G. W. y Todd, A., en *Heterocyclic Compounds*, Volumen 6, (Elderfield, R. C., Ed.), 1957, John Wiley, Nueva York, Capítulo 7 (pirimidinas); Paquette, L. A., *Principles of Modern Heterocyclic Chemistry*, 1968, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, páginas 1-401 (síntesis de uracilo: páginas 313, 315; síntesis de pirimidindiamina: páginas 313-316; síntesis de amino-pirimidindiamina: páginas 315); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, tercera edición, 1995, Chapman y Hall, Londres, Reino Unido, páginas 1-516; Vorbrüggen, H. y Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 2001, páginas 1-631 (protección de pirimidinas por acilación: páginas 90-91; sililación de pirimidinas: páginas 91-93); Joule, J. A., Mills, K. y Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry*, 4^a edición, 2000, Blackwell Science, Ltd, Oxford, Reino Unido, páginas 1-589; y *Comprehensive Organic Synthesis*, volúmenes 1-9 (Trost, B. M. y Fleming, I., Ed.), 1991, Pergamon Press, Oxford, Reino Unido.
- 50
- 55
- 60
- 65 Una forma de realización específica del esquema (I) que utiliza 5-fluorouracilo (Aldrich Nº 32.937-1) como material de partida se ilustra en el esquema (Ia), a continuación. En el esquema (Ia), anillo A, (R²)_p, X, Y, Z¹ y Z² son tal como se han definido anteriormente para el esquema (I) y la fórmula I. El compuesto A-10, una 5-fluoro-2,4-pirimidindiamina 2N,4N-disustituida, se puede obtener haciendo reaccionar 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina A-8 (disponible

comercialmente o preparada a partir de A-7 tal como se muestra, por ejemplo, partiendo de un uracilo y deshidrohalogenando con, por ejemplo, POCl_3 con, de manera óptima, un equivalente de amina A-3 para producir 2-cloro-(5-fluoro-4-pirimidinamina N4-sustituida) A-9, operación seguida de reacción con uno o más equivalentes de amina A-5, típicamente entre aproximadamente 1,1 equivalentes de A-5 y aproximadamente 2 equivalentes de A-5.

- 5 La reacción de A-9 con A-5 puede realizarse, por ejemplo, mediante calentamiento tradicional, mediante irradiación de microondas y mediante acoplamiento tipo Buchwald utilizando catalizadores metálicos, por ejemplo, acoplamiento de paladio. Las últimas reacciones de acoplamiento catalizadas por metales se utilizan típicamente cuando el asociado nucleófilo, A-5, es poco nucleófilo y, por lo tanto, se utilizan reacciones en las que las inserciones de enlaces y los acoplamientos reductivos funcionan bien para efectuar la transformación.

10

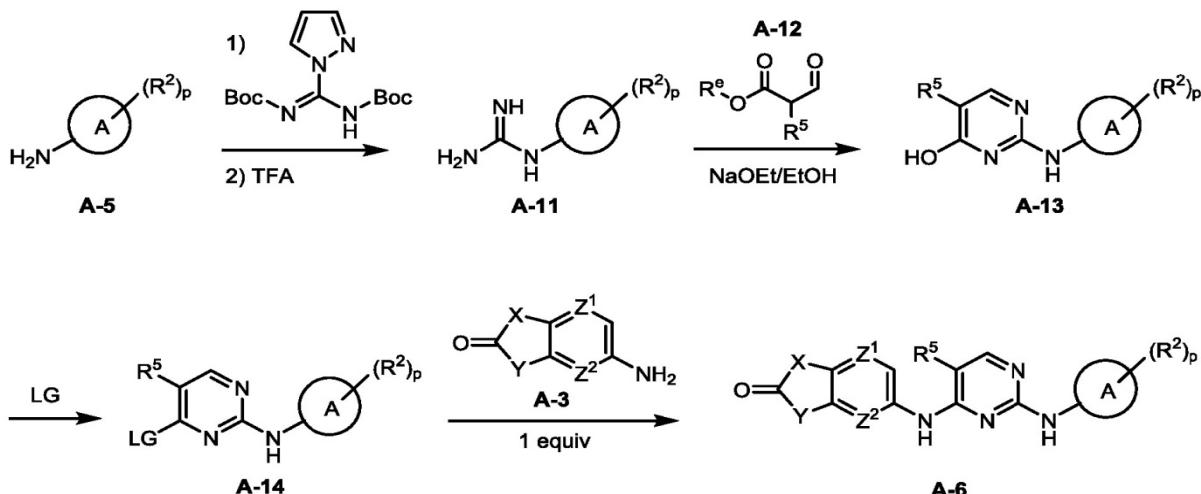
Esquema (Ia)



15 Aunque muchos de los esquemas sintéticos discutidos anteriormente no ilustran el uso de grupos protectores, una persona no especializada en la técnica reconocerá que, en algunos casos determinados sustituyentes, tales como, por ejemplo, R^2 y/u otros grupos, pueden incluir funciones que requieran protección. La identidad exacta del grupo protector utilizado dependerá, entre otras cosas, de la identidad del grupo funcional que se está protegiendo y de las condiciones de reacción utilizadas en el esquema sintético particular, y resultará evidente para los expertos en la técnica. Se puede encontrar una orientación para seleccionar grupos protectores, su unión y su eliminación adecuadas para una aplicación particular, por ejemplo, en *Green & Wuts*.

- 20 20 Los esquemas I y la anteriores describen la síntesis de las 2,4-pirimidindiaminas descritas en el presente documento mediante la adición de dos nucleófilos de amina a un dielectrófilo de pirimidina, por ejemplo, una 2,4-dihalopirimidina. Los compuestos descritos en el presente documento, incluidos los de fórmula I tal como se describe en el presente documento y los compuestos de fórmulas IA, IB, IC, II, III y IV se pueden sintetizar según los esquemas I y la.
- 25 25 Asimismo, dichos compuestos también se pueden sintetizar de acuerdo con el esquema II siguiente que describe una síntesis novedosa de los compuestos descritos en el presente documento partiendo de anilinas de anillo A, construyendo el sistema pirimidina sobre la anilina mediante análogos de guanilo y después instalando el sistema de anillo 4N-heteroarilo. En primer lugar, las aminas A-5 se convierten en los correspondientes derivados de guanidina A-11. Por ejemplo, la amina A-5 se hace reaccionar con un asociado electrófilo de guanilo adecuadamente protegido, por ejemplo, N,N-bis-Boc-1-guanilpirazol, por ejemplo, en presencia de una base, por ejemplo una base de amina terciaria. La reacción se calienta típicamente, pero no necesariamente, a entre aproximadamente 40 °C y
- 30 30 aproximadamente 60 °C entre aproximadamente 24 h y aproximadamente 48 h. Despues de esta etapa, se eliminan los grupos protectores.

Esquema (II)



Por ejemplo, cuando se usa N,N-bis-Boc-1-guanilpirazol, se añade un ácido a la mezcla (opcionalmente, los compuestos volátiles se eliminan en primer lugar de la reacción) para eliminar los grupos protectores Boc y proporcionar A-11. Las guanidinas A-11 se hacen reaccionar con el 1,3-dielectrofilo apropiado, por ejemplo, ésteres de β -aldehído, A-12 (en el que R^e se define como en la fórmula I), por ejemplo, calentando la guanidina en un disolvente alcohólico en presencia de una base. En un ejemplo, se usa etóxido de sodio en etanol. La reacción se calienta a entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 80 °C entre aproximadamente 24 h y aproximadamente 48 h para dar la 4-hidroxi-pirimidindiamina-2-amina correspondiente, A-13. Una persona no especializada en la técnica apreciará que se pueden usar otros 1,3-dielectrófilos para preparar los intermedios de pirimidina A-13, por ejemplo, cianoacetaldehídos 2-sustituidos y ésteres α,β -insaturados tales como 2-(acetoximetil)acrilatos de alquilo. (Acetatos de Baylis-Hillman, por ejemplo, tal como se informa en el *Bull. Korean Chemical Soc.* 2007, vol. 28, núm. 12, 2505-2507), y similares. Los intermedios A-13 pueden purificarse en algunos casos o usarse "tal cual" en la siguiente reacción, en la que se convierten en las 4-grupo saliente-pirimidindiamina-2-aminas correspondientes, A-14. Por ejemplo, los intermedios A-13 se pueden hacer reaccionar con, por ejemplo, $POCl_3$ para proporcionar la correspondiente 4-cloro-pirimidin-2-amina, es decir, aminas A-14 en las que LG es cloro. Una persona no especializada en la técnica apreciará que otros grupos salientes funcionarán, por ejemplo, el grupo hidroxi del intermedio A-13 puede convertirse en un mesilato y después usarse en la etapa siguiente, por ejemplo, en lugar de un intermedio 4-halo. Los compuestos A-6 (compuestos de fórmula I en la que R^3 y R^4 son H) se forman por reacción del intermedio A-14 con aminas A-3, por ejemplo, tal como se ha descrito anteriormente en los esquemas I y la con respecto a la reacción con los intermedios A-2 y/o A-8, respectivamente. Los compuestos de fórmula I, en los que R^3 y/o R^4 no son H, se preparan, por ejemplo, alquilando los compuestos A-6 con los reactivos alquilantes apropiados, como apreciará una persona no especializada en la técnica. Alternativamente, se pueden usar guanidinas tales como A-11, pero en las que el anillo A que porta NH es más bien NR^4 (en el que R^4 es, por ejemplo, alquilo) para preparar compuestos de fórmula I en la que R^4 es diferente de H.

Por lo tanto, una forma de realización es un procedimiento para preparar compuestos de fórmula A-6, en la que las variables se definen con respecto a la fórmula I, que incluye:

- (i) hacer reaccionar una guanidina de fórmula A-11 con un 1,3-dielectrófilo para preparar una 4-hidroxi-pirimidin-2il-amina de fórmula A-13;
- (ii) convertir A-13 en una 4-grupo saliente-pirimidin-2il-amina de fórmula A-14; y
- (iii) hacer reaccionar la 4-grupo saliente-pirimidin-2il-amina A-14 con una heteroarilamina, A-3.

En una forma de realización, el 1,3-dielectrófilo es un éster de β -aldehído, A-12. En una forma de realización, el grupo saliente de A-14 es un halo, en una forma de realización más específica un grupo cloro. En una forma de realización, la heteroarilamina A-3, es una 5-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona, sustituida con grupos según la fórmula I. En otra forma de realización, la heteroarilamina A-3 es una 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona, sustituida con grupos según la fórmula I. En otra forma de realización, la heteroarilamina A-3 es una 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, sustituida con grupos según la fórmula I.

Ejemplos

La invención se comprende mejor haciendo referencia a los ejemplos siguientes, que no pretenden ser limitantes. Cualquier procedimiento de síntesis que sea funcionalmente equivalente se encuentra dentro del alcance de la invención. Los ejemplos que quedan fuera del alcance de las reivindicaciones se incluyen como referencia.

Una forma de realización es un compuesto, de acuerdo con la fórmula I, tal como se describe en los ejemplos siguientes.

10 En los ejemplos siguientes, así como en toda la solicitud, las abreviaturas siguientes tienen los significados siguientes. Si no se definen, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

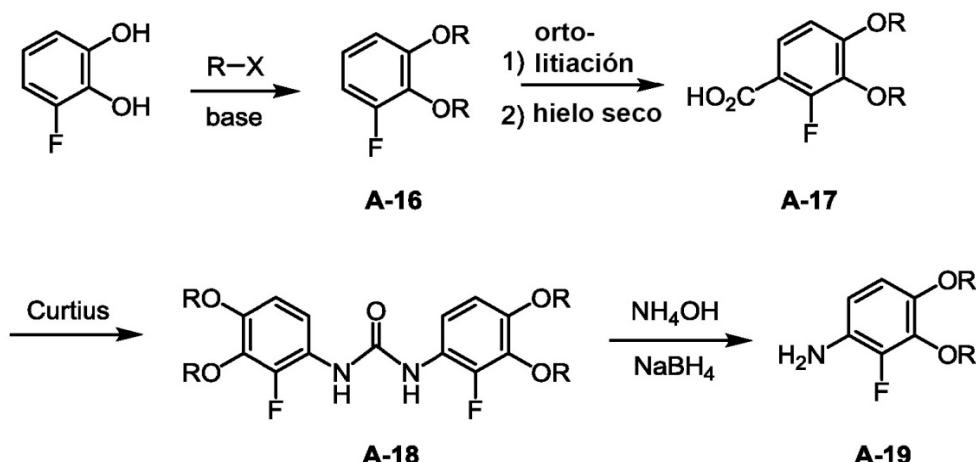
TFA	= ácido trifluoroacético	mmol	= milimol
MeOH	= metanol	nM	= nanomolar
EtOAc	= acetato de etilo	DMSO	= dimetilsulfóxido
<i>i</i> -PrOH	= isopropanol	mL o ml	= mililitro
EtOH	= etanol	mg	= miligramo
s	= singlete	psi	= libras por pulgada ²
d	= doblete	N	= normal
t	= triplete	µM	= micromolar
c	= cuatriplete	rpm	= revoluciones por minuto
m	= multiplete	ta	= temperatura ambiente
dd	= doblete de dobletes	ac.	= acuoso
a	= ancho	µl	= microlitro
EM	= espectro de masas	FBS	= suero bovino fetal
EM (ES)	= espectrometría de masas (electropulverización)	CL-EM	= cromatografía líquida - espectrometría de masas
RP- HPLC	= cromatografía líquida de alta presión en fase inversa	FACS	= clasificación de células activadas por fluorescencia (citometría de flujo)
DMF	= dimetilformamida	THF	= tetrahidrofurano
MeCN	= acetonitrilo	TLC	= cromatografía de capa fina
HPLC	= cromatografía líquida de alta presión	DCM	= diclorometano
LRMS	= espectrometría de masas de baja resolución	CL	= cromatografía líquida
BINAP	= 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo	NMP	= N-metilpirrolidinona
MEK	= metiletilcetona	M	= molar

Ejemplo 1: Síntesis de anilinas

- 15 Las anilinas utilizadas para preparar los compuestos descritos en el presente documento pueden adquirirse comercialmente y/o sintetizarse mediante procedimientos enseñados en el presente documento y conocidos por los expertos en la técnica. Los esquemas (III) - (VII) siguientes describen cómo se sintetizaron algunas anilinas.
- 20 El esquema (III) representa una ruta de síntesis general de anilinas de la fórmula A-16, en el que el grupo "OR" se utiliza como abreviatura de R², siendo R²-OR^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b tal como se define con respecto a la fórmula I. En primer lugar se alquila 3-fluorocatecol con el agente alquilante apropiado, por ejemplo un haluro de alquilo en presencia de una base, por ejemplo, K₂CO₃ (normalmente 2,5 eq de haluro de alquilo y base). En un ejemplo, la mezcla se calienta en acetona a refluo durante la noche. La mitad del disolvente se elimina a presión reducida y las sales se eliminan por filtración. El disolvente restante se elimina al vacío y el producto bruto se purifica adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos/acetato de etilo (gradiente del 0% de acetato de etilo al 15% de acetato de etilo) para proporcionar el intermedio A-16.
- 25 El producto A-16 se disuelve en THF seco y el matraz se sella con un tapón de goma. Se añade N,N,N',N'-pentametildiiletriamina (PMDTA, 1,2 eq) mediante una jeringa y el matraz se enfriá a -75 °C utilizando un baño de acetona/hielo seco. Se añade *n*-butil-litio (1,2 eq) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se agita durante 90 min. La mezcla de reacción se vierte subsiguientemente en un vaso de precipitados que contiene hielo seco triturado

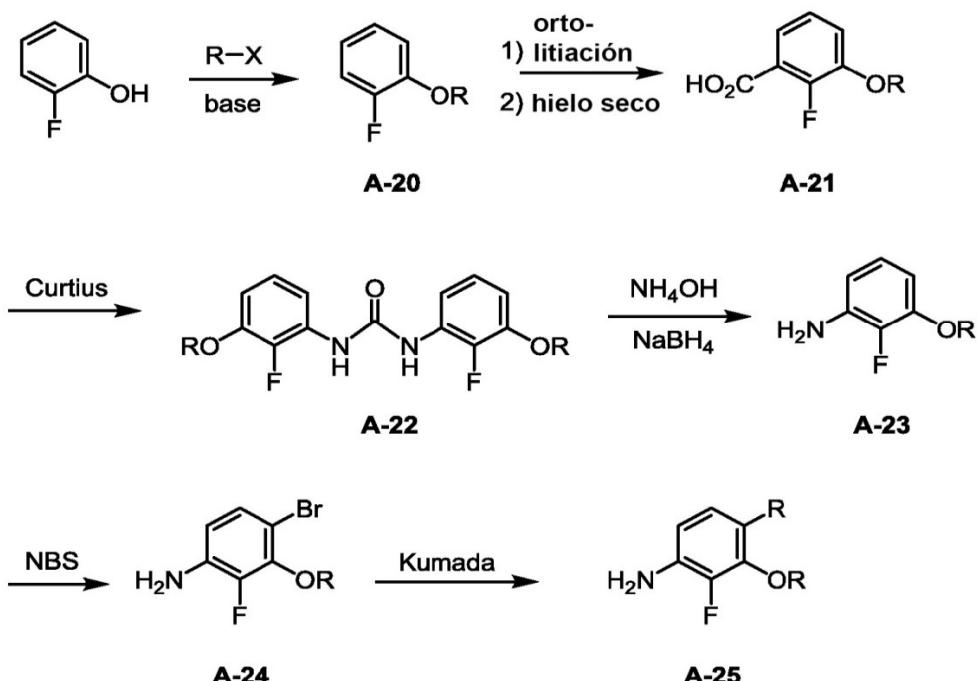
y se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade una solución 2 M de NaOH al producto bruto y la mezcla se lava con Et₂O (2x) y EtOAc (1x). La fase acuosa se neutraliza con HCl. El producto precipitado, A-17, se recoge por filtración y se seca al vacío.

Esquema (III)



- 5 El ácido carboxílico A-17 se combina con azida de difenilfosforilo (DPPA, 1,3 eq), trietilamina (1,3 eq) y se disuelve en tolueno. La solución transparente resultante se calienta a refluo durante seis horas y después se concentra a presión reducida para obtener un producto de transposición de Curtius. El producto bruto, A-18, se purifica adicionalmente mediante chromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano/MeOH (gradiente del 0% al 5% de MeOH).
- 10 La urea A-18 se dispone en un matraz a presión junto con una solución de NH₄OH y NaBH₄ (5,0 eq). El recipiente se sella y se calienta a 140 °C durante dos días. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto bruto se purifica mediante chromatografía ultrarrápida eluyendo con CHCl₃/MeOH [con NH₃ 2 M] (gradiente del 0% al 5%) para proporcionar anilina A-19. Este procedimiento se utilizó para preparar anilinas (anillo A) para los compuestos I-50, I-77, I-101 e I-102.
- 15 El esquema (IV) representa una ruta de síntesis general de anilinas de la fórmula A-25, en el que el grupo "R" se utiliza como abreviatura de R², siendo R² -R^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b tal como se definen con respecto a la fórmula I. De una forma análoga a la descrita anteriormente con respecto al esquema (III), se alquiló orto-fluorofenol para proporcionar los intermedios A-20. La ortolitación y la inactivación con dióxido de carbono proporcionaron los ácidos A-21. La transposición de Curtius proporcionó las anilinas correspondientes, A-22, que se liberaron del urea-carbonilo utilizando aminólisis tal como se ha descrito anteriormente para proporcionar anilinas, A-23. Las anilinas A-23 se utilizaron para preparar, por ejemplo, los compuestos I-19 a I-23.

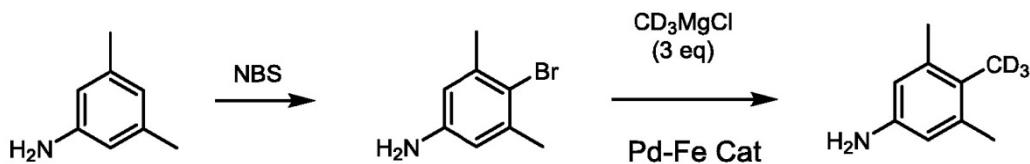
Esquema (IV)



Las anilinas A-23 también se bromaron utilizando N-bromosuccinimida (NBS), disolviéndolas en MeCN, añadiendo NBS (1,0 eq) y agitando la mezcla de reacción durante dos horas a temperatura ambiente. La bromación se produce regio-selectivamente en *para* con respecto al grupo NH₂. El disolvente se elimina a presión reducida y el producto bruto se purifica mediante chromatografía en columna eluyendo con hexanos/acetato de etilo (9/1) para proporcionar anilinas A-24. Se utilizaron las anilinas A-24, por ejemplo, para preparar el compuesto I-27.

- 5 Las anilinas A-24 también se sometieron al acoplamiento de Kumada disolviéndolas en THF y añadiendo la solución a un recipiente a presión. El haluro de alquil-magnesio deseado (3 M en THF, 3,3 eq) se añade gota a gota mediante una jeringa. Dado que los dos primeros equivalentes de alquil-MgX sustraen los protones de la anilina, se observan desprendimiento de gas y calentamiento. Después de la adición del reactivo de Grignard, se añade catalizador de Pd ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II), 5% en moles) en pequeñas porciones. El matraz se sella y se calienta a 80 °C durante la noche. Para inactivar la reacción, se añade agua muy cuidadosamente. Posteriormente, la mezcla se extrae con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se pasan a través de un tapón de MgSO₄ para eliminar el agua residual. Después de la evaporación de los disolventes, el producto bruto se purifica adicionalmente mediante chromatografía ultrarrápida eluyendo con CHCl₃/MeOH [NH₃ 2 M] (gradiente del 0% al 5%) para proporcionar anilinas, A-25. Las anilinas A-25 se utilizaron para preparar los compuestos I-29, I-53 e I-68.
- 10 Las anilinas A-24 también se sometieron al acoplamiento de Kumada disolviéndolas en THF y añadiendo la solución a un recipiente a presión. El haluro de alquil-magnesio deseado (3 M en THF, 3,3 eq) se añade gota a gota mediante una jeringa. Dado que los dos primeros equivalentes de alquil-MgX sustraen los protones de la anilina, se observan desprendimiento de gas y calentamiento. Después de la adición del reactivo de Grignard, se añade catalizador de Pd ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II), 5% en moles) en pequeñas porciones. El matraz se sella y se calienta a 80 °C durante la noche. Para inactivar la reacción, se añade agua muy cuidadosamente. Posteriormente, la mezcla se extrae con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se pasan a través de un tapón de MgSO₄ para eliminar el agua residual. Después de la evaporación de los disolventes, el producto bruto se purifica adicionalmente mediante chromatografía ultrarrápida eluyendo con CHCl₃/MeOH [NH₃ 2 M] (gradiente del 0% al 5%) para proporcionar anilinas, A-25. Las anilinas A-25 se utilizaron para preparar los compuestos I-29, I-53 e I-68.
- 15 El esquema (V) ilustra un ejemplo adicional del uso de una reacción de acoplamiento de Kumada para instalar grupos alquilo en un anillo de anilina. Específicamente, el esquema (V) representa la síntesis de 3,4(d₃),5-trimetilanilina. En primer lugar, se disolvió 3,5-dimetil-anilina (10,0 g, 82,5 mmol) en MeCN. Se añadió NBS (15,4 g, 86,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente. El análisis por TLC y HPLC indicó que además del producto deseado se habían formado varios productos secundarios (regio-isómeros y productos secundarios dibromados). Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto bruto seco resultante se cargó en una columna de cromatografía y se purificó eluyendo con hexanos/acetato de etilo (gradiente del 0% al 15% de acetato de etilo). El producto, 4-bromo-3,5-dimetilanilina, se obtuvo con un rendimiento del 50% (8,21 g). MS (ES) 200/202
- 20 El esquema (V) ilustra un ejemplo adicional del uso de una reacción de acoplamiento de Kumada para instalar grupos alquilo en un anillo de anilina. Específicamente, el esquema (V) representa la síntesis de 3,4(d₃),5-trimetilanilina. En primer lugar, se disolvió 3,5-dimetil-anilina (10,0 g, 82,5 mmol) en MeCN. Se añadió NBS (15,4 g, 86,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente. El análisis por TLC y HPLC indicó que además del producto deseado se habían formado varios productos secundarios (regio-isómeros y productos secundarios dibromados). Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto bruto seco resultante se cargó en una columna de cromatografía y se purificó eluyendo con hexanos/acetato de etilo (gradiente del 0% al 15% de acetato de etilo). El producto, 4-bromo-3,5-dimetilanilina, se obtuvo con un rendimiento del 50% (8,21 g). MS (ES) 200/202
- 25

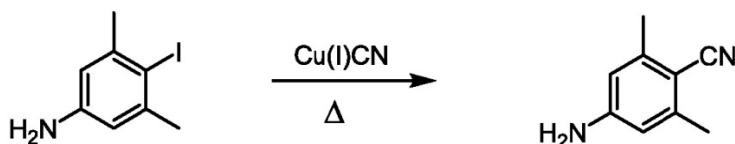
Esquema (V)



(M + H). El bromuro (5,00 g, 24,9 mmol) se disolvió en THF seco (50 ml) y se dispuso en un recipiente a presión. Se añadió cloruro de metil-d₃-magnesio (82,2 ml, 82,2 mmol, 1 M en Bu₂O) gota a gota mediante una jeringa. Mientras se añadían los dos primeros equivalentes, se observó una fuerte reacción, desprendimiento de gas y calentamiento a medida que los protones de anilina reaccionaban con el reactivo de Grignard. Una vez completada la adición, se añadió catalizador de Pd ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II), 0,911 g, 5% en moles) en pequeñas porciones. El matraz se selló y se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua. Posteriormente, la mezcla se extrae con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se pasan a través de un tapón de MgSO₄ para eliminar el agua residual. Después de la evaporación de los disolventes, el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH (gradiente del 0% al 1% de MeOH). La 3,4,5-trimetilanilina 4-perdeuterada se obtuvo con un rendimiento del 43% (1,48 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 6,19 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,05 (s, 6H) ppm; MS (ES) 139 (M+H). El compuesto I-35 se preparó usando esta anilina.

El esquema (VI) muestra la síntesis de 4-amino-2,6-dimetilbenzonitrilo. En primer lugar, se dispusieron 3,5-dimetil-4-yodo-anilina (5,0 g, 20,2 mmol), Cu(I)CN (2,17 g, 24,3 mmol) y DMF (80 ml) en un recipiente a presión. El matraz sellado se calentó en un baño de aceite a 185 °C. Después de 10 minutos, se sacó el matraz del baño de aceite y se enfrió a temperatura ambiente. El análisis de la mezcla de reacción por CL-EM indicó una reacción de pico a pico. La mayor parte de la DMF se eliminó a alto vacío utilizando un evaporador rotatorio. El producto bruto restante se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida y se purificó eluyendo con CHCl₃/MeOH [NH₃ 2 M] (gradiente del 0% al 2%). El producto se obtuvo con un rendimiento del 62% (2,21 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 6,29 (s, 2H), 5,92 (s a, 2H), 2,23 (s, 6H) ppm; MS (ES) 147 (M+H). El compuesto I-64 se preparó usando esta anilina.

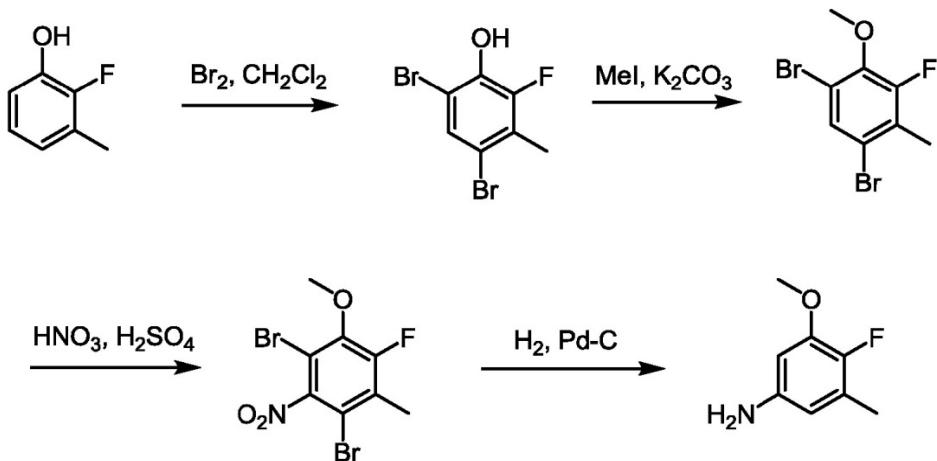
Esquema (VI)



El esquema (VII) representa la síntesis de 4-fluoro-3-metoxi-5-metilanilina. En primer lugar, a 0 °C, a una solución en CH₂Cl₂ (150 ml) de 2-fluoro-3-metilfenol (1, 12,6 g, 100 mmol) y HOAc (12 ml, 210 mmol) se añadió gota a gota una solución en CH₂Cl₂ (50 ml) de bromo (10,5 ml, 205 mmol) a lo largo de un periodo de 45 min. Después de 15 min, la reacción se completó supervisada mediante CL-EM y se inactivó mediante la adición de H₂O (200 ml). Se mezclaron bien dos capas y después se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se eliminó el disolvente al vacío. Se obtuvo 4,6-dibromo-2-fluoro-3-metilfenol como un sólido: 28,4 g (rendimiento > 99%); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J= 2,1, 1H), 5,49 (d, J= 2,8, 1H), 2,30 (d, J= 2,8, 3H); LRMS (M-)/m/z 282,94.

A una solución homogénea en CH₃CN (200 ml) de 4,6-dibromo-2-fluoro-3-metilfenol (2, 28,4 g, 100 mmol) a la se añadió K₂CO₃ (16,59 g, 120 mmol), seguido de MeI (9,3 ml, 150 mmol). La solución turbia se agitó a 30 °C durante la noche. La reacción se completó supervisada mediante CL y TLC. La mezcla se enfrió a t, se inactivó mediante la adición de H₂O (100 ml) y solución ac. sat. de NH₄Cl (100 ml), se mezclaron bien dos capas y después se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto, un aceite, se disolvió en CH₂Cl₂ (~80 ml) y la solución se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice (~50 g de gel de sílice), lavando con CH₂Cl₂ (~100 ml). Se recogió el filtrado y se eliminó el disolvente al vacío. Se obtuvo 1,5-dibromo-3-fluoro-2-metoxi-4-metilbenceno como un sólido: 31,62 g (rendimiento > 99%); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, J= 2,1, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,29 (d, J= 2,8, 3H).

Esquema (VII)



Con referencia al esquema VII, a 0 °C, a una solución en CH_2Cl_2 (600 ml) de 2-fluoro-3-metilfenol (disponible comercialmente de Wonda Science, Montreal, Canadá) (100 g, 792,8 mmol) y HOAc (95 ml, 1,66 mol) se añadió gota a gota una solución en CH_2Cl_2 (200 ml) de bromo (83 ml, 1,625 mol) a lo largo de un periodo de 2 h. La reacción se completó en > 99% mediante CL-EM, y se inactivó mediante la adición de H_2O (500 ml). Se mezclaron bien dos capas y después se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron, se eliminó el disolvente al vacío. Se obtuvo 4,6-dibromo-2-fluoro-3-metilfenol como un sólido blanquecino: 247,96 g (rendimiento > 99%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, J = 2,1, 1H), 5,42 (s a, 1H), 2,31 (d, J = 2,8, 3H); LRMS (M-)/ m/z 282,92.

Se preparó 1,5-dibromo-3-fluoro-2-metoxi-4-metilbenceno a partir de una solución homogénea en CH_3CN (1 l) de 4,6-dibromo-2-fluoro-3-metilfenol (225,1 g, 792,8 mmol) añadiendo, a temperatura ambiente, K_2CO_3 (131,5 g, 1,18 mol), seguido de MeI (74 ml, 951 mmol). La solución turbia se agitó a 30 °C y, según supervisión mediante CL, la reacción se completó en 21 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se eliminó mediante filtración, lavando con CH_2Cl_2 (~100 ml x 2). Se recogió el filtrado, se eliminó el disolvente al vacío. El producto bruto se suspendió en CH_2Cl_2 (200 ml) y la solución se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice (~50 g de gel de sílice) (Nota: para eliminar algunas impurezas iniciales de color más oscuro y sólidos inicialmente disueltos en CH_3CN), lavando con CH_2Cl_2 (~100 ml x 3). Se recogió el filtrado, se eliminó el disolvente al vacío. Se obtuvo 1,5-dibromo-3-fluoro-2-metoxi-4-metilbenceno como un sólido blanquecino: 249,46 g (rendimiento > 99%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, J = 2,1, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,29 (d, J = 2,8, 3H).

A una suspensión en H_2SO_4 (100 ml) de 1,5-dibromo-3-fluoro-2-metoxi-4-metilbenceno (3, 30 g, 100 mmol), se añadió HNO_3 (90% ac, 5,0 ml, 110 mmol) a lo largo de un periodo de 10 min, con enfriamiento ocasional en un baño de hielo. Se continuó agitando a 30 °C durante otros 30 min. La reacción se completó según supervisión mediante LC. La mezcla pastosa espesa se enfrió a t a y se vertió sobre hielo (~600 ml de volumen sólido). Se recogió un precipitado mediante filtración, se lavó con agua (~100 ml, volumen acuoso final: ~600 ml) y se secó adicionalmente al vacío. Se obtuvo 1,3-dibromo-5-fluoro-4-metoxi-6-metil-2-nitrobenceno bruto como un sólido amarillo (33,7 g) y se agitó en 90 ml de EtOH a 50 °C durante la noche. Después, la solución turbia se enfrió a temperatura ambiente, el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOH enfriado con hielo. Se obtuvo una primera recolección de 1,3-dibromo-5-fluoro-4-metoxi-6-metil-2-nitrobenceno como un sólido amarillo claro: 22,6 g; se obtuvo una segunda recolección a partir del licor madre en forma de un sólido amarillo: 3,90 g (rendimiento combinado del 77%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,00 (s, 3H), 2,39 (d, J = 3,0, 3H).

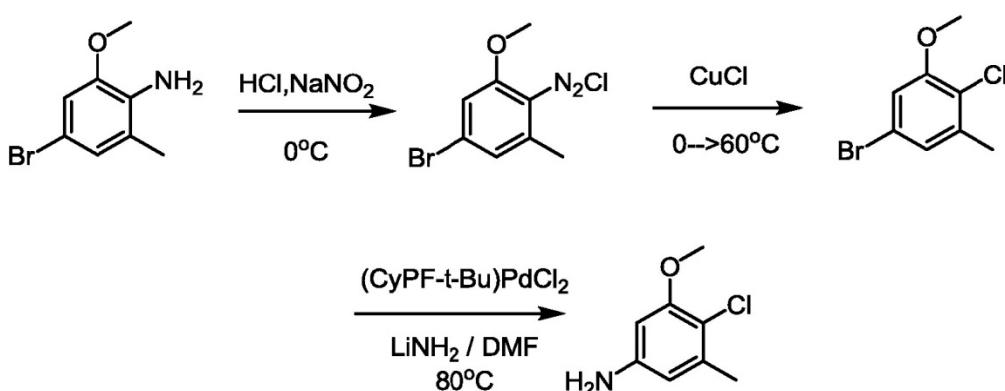
En un matraz Parr con 1,3-dibromo-5-fluoro-4-metoxi-6-metil-2-nitrobenceno (4, 102,9 g, 300 mmol) y carbonato de sodio (33,4 g, 315 mmol), en atmósfera de N_2 se añadió MeOH (600 ml), seguido de Pd-C (10% sobre carbón activado, húmedo al 50%, 5,0 g). El matraz Parr se dispuso en un agitador Parr bajo 30 - 45 psi de hidrógeno. Después de 21 h, la reacción se completó según supervisión mediante CL-EM. El sólido se eliminó por filtración a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH. Se recogió el filtrado y se eliminó el disolvente al vacío. Se obtuvo un sólido de color beige claro y se trató con EtOAc (200 ml) y H_2O (200 ml), se mezclaron bien dos capas y después se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se añadieron a un matraz con 25 ml de HCl ac. conc. con agitación. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y se secó adicionalmente a alto vacío. Se obtuvo un sólido blanco esponjoso como 1^a recolección: 29,99 g como una sal de HCl; se recogió más precipitado blanco a partir del filtrado como 2^a recolección: 17,12 g como sal de HCl; se obtuvo la 3^a recolección a partir del filtrado después de eliminar el disolvente y el sólido se resuspendió en EtOAc: sólido blanquecino, 8,90 g como sal de HCl. 4-fluoro-3-metoxi-5-metilbencenamina combinada como la sal de HCl: 56,01 g

(rendimiento del 97%); ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,92 (dd, $J=6,9, 2,5, 1\text{H}$), 6,82 (dd, $J=5,3, 2,5, 1\text{H}$), 3,90 (s, 3H), 2,30 (d, $J=2,4, 3\text{H}$); LRMS (M $+$) m/z 156,21. Los compuestos I-58, I-80, I-105 a I-107, I-114, I-118, I-127, I-181, I-190 y I-191 se prepararon usando esta anilina.

- 5 Se preparó 3-metoxi-4,5-dimetilanilina de forma análoga a la descrita con respecto al esquema (VII), partiendo de 2,3-dimetilfenol (61,08 g, 500 mmol). En la reacción de bromación, se obtuvo 4,6-dibromo-2,3-dimetilfenol como un sólido: 140,74 g (rendimiento > 99%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); LRMS (M $+$) m/z 278,97. En la reacción de alquilación, se obtuvo 1,5-dibromo-2-metoxi-3,4-dimetilbenceno como un aceite marrón claro a t a y se convirtió en un sólido amarillo después de enfriar con hielo seco: 144,97 g (98,6% de rendimiento a lo largo de 2 etapas); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). En la nitración, se obtuvo 1,3-dibromo-4-metoxi-5,6-dimetil-2-nitrobenceno como un sólido blanquecino: 58,3 g (35% de rendimiento combinado de dos recolecciones de cristalización); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,81 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). En la reacción de reducción, se obtuvo 3-metoxi-4,5-dimetilbencenamina como un sólido blanco (sal de HCl) con un rendimiento combinado de tres recolecciones de cristalización de 24 g (77%): ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,04 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LRMS (M $+$) m/z 152,20. Los compuestos I-52, I-59, I-81, I-108 a I-113, I-115, I-125 e I-195 se prepararon usando esta anilina.

- 20 El esquema (VIII) representa la síntesis de 4-cloro-3-metoxi-5-metilanilina de forma análoga a la notificada en *Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (12), 1866-1882; 2001. Se enfrió una suspensión de 4-bromo-2-metoxi-6-metilanilina (1 g, 4,63 mmol) en HCl al 28% (2 ml) en un baño de hielo. A la misma se añadió gota a gota una solución enfriada de nitrito de sodio (323 mg, 4,68 mmol) en agua (1 ml) con agitación vigorosa. En un matraz aparte se preparó una solución de cloruro cuproso (2,29 g, 23,1 mmol) en HCl concentrado (2 ml) que también se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de anilina se vertió rápidamente en este matraz de reacción. Se dejó que el matraz se calentara a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 1 ml adicional de HCl al 28% y la reacción se calentó a 60 °C durante 3 horas de forma supervisada mediante CL-EM. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El 5-bromo-2-cloro-1-metoxi-3-metilbenceno bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% de acetato de etilo/hexanos) para producir 0,9 g (83%) de un sólido 3 de color amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
- 25 30 El catalizador, (CyPF-t-Bu)PdCl₂, se preparó según Q. Shen y J.F. Hartwig en *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128 (31), incluida la información suplementaria 10028-29. En un vial se combinó 5-bromo-2-cloro-1-metoxi-3-metilbenceno (235 mg, 1,0 mmol), amida de litio (95%, 230 mg, 10 mmol) y (CyPF-t-Bu)PdCl₂ (7,3 mg, 0,01 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) purgados bajo argón. La reacción se calentó a 80 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió sobre agua helada (2 ml), se añadió HCl 1 M (1 ml) y se agitó durante 5 minutos. Esta se neutralizó después con solución de NaHCO₃ saturada y se extrajo 3 x 10 ml con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo/hexanos). Esto produjo 30 mg de 4-cloro-3-metoxi-5-metilanilina. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,20 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); LCMS (m/z): 172 (M $^+$). El compuesto I-124 se preparó usando esta anilina.
- 35

Esquema (VIII)

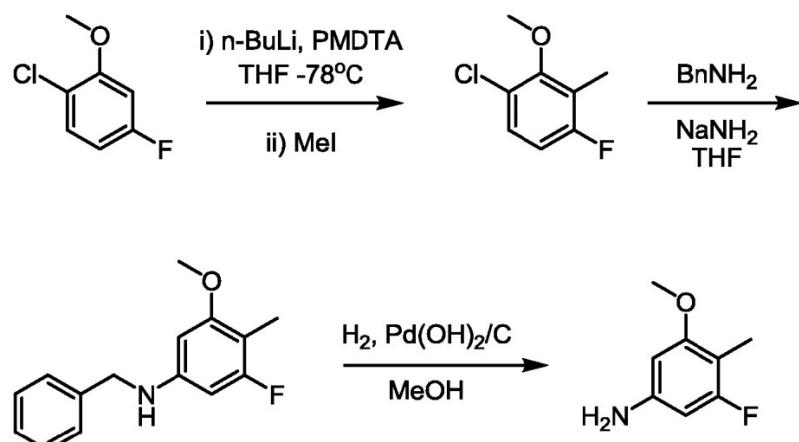


- 40 El esquema (IX) representa la síntesis de 3-fluoro-5-metoxi-4-metilanilina. En un matraz de fondo redondo se preparó una solución de 1-cloro-4-fluoro-2-metoxibenceno (500 mg, 3,11 mmol) disuelto en THF anhídrico (10 ml). Después de enfriar a -78 °C, se añadió N,N,N',N',N"-pentametildietylentriamina (PMDTA, 715 μl , 3,42 mmol). Después de 20 minutos, se añadió gota a gota n-butil-litio manteniendo la temperatura interna a -78 °C. Después de 3 horas, se añadió yodometano, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La TLC en acetato de etilo/hexanos 1: 1 no mostró material de partida. El volumen de disolvente se redujo mediante evaporación rotatoria, después la reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces

con HCl 1 N, una vez con solución de NaHCO₃ saturada, una vez con salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Esto produjo 474 mg (87%) de 1-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-metilbenceno como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (dd, *J*= 8,9, 5,9 Hz, 1H), 6,77 (t, *J*= 8,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

- 5 A una solución enfriada a -78 °C de 1-cloro-4-fluoro-2-metoxi-3-metilbenceno (470 mg, 2,69 mmol) en THF (5,5 ml) se añadió amida de sodio (95%, 276 mg, 6,72 mmol). Después de 30 minutos, la solución se calentó a de -20 a -30 °C y después se añadió bencilamina (441 µl, 4,05 mmol) gota a gota a lo largo de un periodo de 1 minuto. La reacción se agitó durante la noche y la CL-EM no mostró material de partida. La reacción se inactivó enfriando en un baño de hielo seguido de la adición gota a gota de NH₄Cl saturado y agua. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción 10 se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30% de acetato de etilo/hexanos) para producir 223 mg (34%) de N-bencil-3-fluoro-5-metoxi-4-metilanilina como un aceite naranja. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,27 (m, 5H), 6,06 - 6,00 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 246 (MH⁺).

Esquema (IX)



- 15 A una solución de N-bencil-3-fluoro-5-metoxi-4-metilanilina (223 mg, 0,91 mmol) en metanol (25 ml) preparada en un matraz con agitación Parr se añadió hidróxido de paladio (20% sobre carbono). Esta se sometió a 45 psi de gas hidrógeno durante la noche hasta que la CL-EM mostró una conversión completa. El catalizador se filtró y la solución 20 se concentró al vacío para producir 117 mg (83%) de 3-fluoro-5-metoxi-4-metilanilina como un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,03 (d, *J*= 12,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 156 (MH⁺). El compuesto I-120 se preparó usando esta anilina.

Ejemplo 2: Síntesis de 2-halo-pirimidin-4-aminas

- 25 Síntesis de 5-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

A un vial con 5-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (300,1 mg, 2,0 mmol) y 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (423,8 mg, 2,6 mmol) se añadieron MeOH (8 ml) y H₂O (2 ml). La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. El precipitado de la mezcla de reacción se recogió por filtración, se lavó con EtOAc (3 ml x 2) y se secó posteriormente al vacío. Se obtuvo 5-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona como un sólido blanquecino: 394 mg (rendimiento del 71%); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,94 (d, *J*= 0,8, 1H), 6,97 (d, *J*= 2,0, 1H), 6,82 (d, *J*= 8,1, 1H), 6,74 (dd, *J*= 2,0, 8,1, 1H), 2,15 (s, 3H); LCMS (M+)/*m/z* 277,10.

- 35 Síntesis de 5-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona:

A un vial con 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona (298,3 mg, 2,0 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (434,1 mg, 2,6 mmol), se añadieron MeOH (8 ml) y H₂O (2 ml). La solución turbia se agitó a ta durante 3 días. El precipitado de la mezcla de reacción se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (3 ml x 2) y se secó posteriormente al vacío. Se obtuvo 5-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona como un sólido blanquecino: 390,3 mg (rendimiento del 70%); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,27 (d, *J*= 3,6, 1H), 7,35 (d, *J*= 1,9, 1H), 7,18 (dd, *J*= 1,9, 8,3, 1H), 6,93 (d, *J*= 8,3, 1H); LCMS (M+)/*m/z* 279,80.

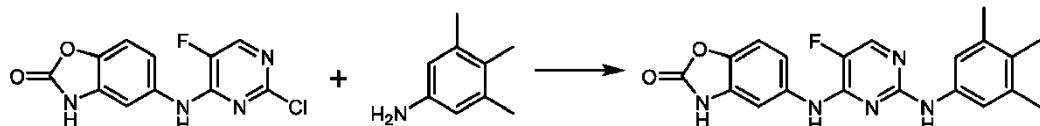
- 45 Síntesis de 6-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona:

A un vial con 6-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (1,0 g, 6,7 mmol) y 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (1,4 g, 8,7 mmol), se añadieron disolventes MeOH (20 ml) y H₂O (5 ml). La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 2 días.

El precipitado de la mezcla de reacción se recogió mediante filtración y se lavó con H₂O (3 ml x 2) y EtOAc (3 ml x 2), y se secó posteriormente al vacío. Se obtuvo 6-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona como un sólido de color tostado claro: 1,59 g (86% de rendimiento); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,3, 1H), 2,14 (s, 3H).

5

Ejemplo 3: Síntesis de 2,4-pirimidindiaminas usando 2-halo-pirimidin-4-aminas.



10 5-Fluoro-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

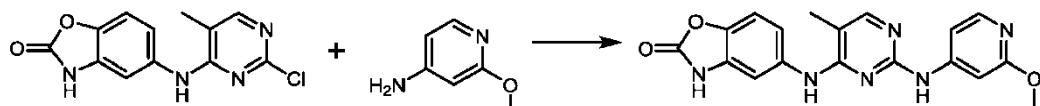
Se suspendieron 2-cloro-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-4-pirimidinamino (50 mg) y 3,4,5-trimetilanilina (50 mg) en isopropanol (1 mL) y TFA (5 gotas). La solución se calentó a 100 °C durante la noche en un tubo sellado y después se enfrió a temperatura ambiente. La CL-EM mostró una conversión completa al producto. La solución de reacción se diluyó con NH₃ 2,0 M en metanol (5 mL). La solución se sonicó. La precipitación se eliminó por filtración y se lavó con metanol (10 mL), se secó para dar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,98 (a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,6, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,7, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,7, 1H), 2,05 (s, 6H), 2,00 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 181,06; LCMS: pureza: 100%; MS (m/e): 380,13 (MH⁺).

20

N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina

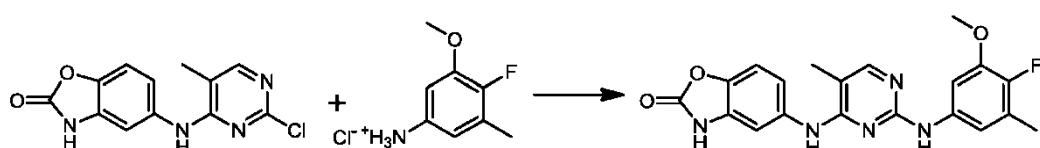
Se suspendieron 2-cloro-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-4-pirimidinamino (300 mg) y 3,4,5-trimetilanilina (300 mg) en isopropanol (3 mL) y TFA (10 gotas). La solución se calentó con microondas a 160 °C durante 30 minutos en un tubo sellado y después se enfrió a temperatura ambiente. La CL-EM mostró una conversión completa al producto. La solución de reacción se diluyó con NH₃ 2,0 M en metanol (5 mL). La solución se sonicó. La precipitación se eliminó por filtración y se lavó con metanol (10 mL), se secó para dar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,39 (a, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 6,3, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,98 (s, 3H); CL-EM: pureza: 96,73%; MS (m/e): 376,27 (MH⁺).

30



35 Se suspendieron N2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina-cloro-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-4-pirimidinamino (50 mg), 2-metoxi-4-aminopyridina (50 mg), acetato de paladio (30 mg), BINAP (30 mg) y carbonato de cesio (30 mg) en dioxano (1 mL) y NMP (0,5 mL). La mezcla de reacción se calentó con microondas a 180 °C durante 30 minutos en un tubo sellado y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con metanol (5 mL) y se sonicó. Se filtró a través de celite y se lavó con metanol. El filtrado se evaporó y se purificó mediante HPLC para dar el producto deseado. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 10,16 (a, 1H), 9,11 (a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,31-7,10 (m, 5H), 3,72 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); CL-EM: pureza: 97,39%; MS (m/e): 365,35 (MH⁺).

40



45

5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

A un matraz de fondo redondo de tres bocas se añadieron 5-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (33,2 g, 120 mmol) y clorhidrato de 4-fluoro-3-metoxi-5-metilbencenamina (32,19 g, 168 mmol), seguidos de *i*-PrOH (750 mL) y TFA (23,1 mL, 300 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno con reflujo suave (*nota*: con agitador superior a una temperatura interna de 75 - 80 °C). Despues de 22 h, por CL-EM, la reacción estaba completada en > 95% (*nota*: cuando quedaba ≤ 3% del material de partida de 2-cloropirimidina, la reacción no progresaba mucho más incluso después de uno o dos días adicionales). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura

ambiente, el precipitado se recogió por filtración, se lavó con *i*-PrOH (~50 ml x 2). Se obtuvo el compuesto trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona como un sólido de color tostado claro (todavía un poco húmedo) y se añadió a una solución acuosa de NaHCO₃ (15,12 g (180 mmol) de NaHCO₃ disuelto en 1 l de H₂O). La suspensión acuosa se agitó a t a durante la noche. El sólido se 5 recogió por filtración, lavando con H₂O (~150 ml x 3) y se secó adicionalmente a alto vacío. Se obtuvo el compuesto de base libre 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona como un sólido blanquecino: 44,51 g (93,8% de rendimiento).

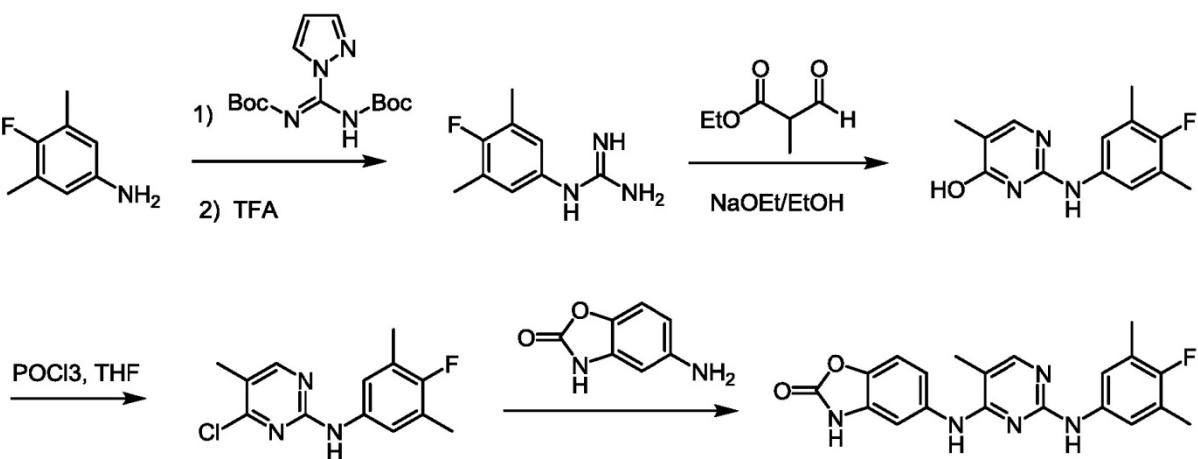
10 La sal bencenosulfónica (besilato) del producto ilustrado se obtuvo de la forma siguiente: A una suspensión de MeOH (400 ml) de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (base libre; 39,5 g, 100 mmol), con agitación, se añadió ácido bencenosulfónico (16,61 g, 105 mmol) (*nota*: la mezcla de reacción se convirtió brevemente en una solución casi homogénea de color marrón claro, poco después aparecieron precipitados). La solución turbia se agitó a 50 °C durante 90 min, se enfrió a t a, se recogió el sólido por filtración, se lavó con EtOAc (~150 ml x 2) y se secó posteriormente a alto vacío. Se obtuvo el compuesto besilato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona como un sólido de color tostado muy 15 claro: 52,09 g (rendimiento del 94%); ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,99 (s a, 1H), 11,80 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 4H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,96 (a d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,91 (a d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M⁺)/*m/z* 396,15

20 **Ejemplo 4:** Síntesis de 2,4-pirimidindiaminas en las que el núcleo de pirimidina se instala mediante análogos de guanilo del anillo A.

25 El esquema (X) representa la síntesis de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina a partir de 3,5-dimetil-4-fluoroanilina. En primer lugar, se disolvieron 3,5-dimetil-4-fluoroanilina (500 mg), N,N-bis-Boc-1-guanilpirazol (1,7 g, 1,5 eq) y trietilamina (0,75 ml, 1,5 eq) en THF anhídrico. (10 ml). La solución de reacción se calentó a 50 °C durante dos días y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml), después se añadió ácido trifluoroacético a la solución (9 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CL-EM confirmó la formación de guanidina. La solución se evaporó y el residuo se recristalizó en acetato de etilo y hexanos para dar un sólido beis como sal TFA de 3,5-dimetil-4-fluorofenilguanidina (740 mg, 70%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,48 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,28 (s, 3H), 6,96 (d, *J* = 6,3, 2H), 2,20 (s, 6H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 139,45.

30 La sal TFA de 3,5-dimetil-4-fluorofenilguanidina (700 mg) y el éster etílico del ácido 2-formilpropiónico (724 mg) se disolvieron en etanol anhídrico (10 ml). A esta solución se añadió etóxido de sodio (1,18 g). La solución de reacción se calentó a 70 °C durante dos días. La CL-EM mostró que quedaba el 10% de material de partida de guanidina. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (metanol en diclorometano = 0 - 30% en 35 min) para dar N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-4-hidroxi-5-metil-2-pirimidinamina (320 mg, 60%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,76 (a, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,0, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,79 (s, 3H); CL-EM: pureza: 40 93,45%; MS (m/e): 248,07 (MH⁺).

Esquema (X)



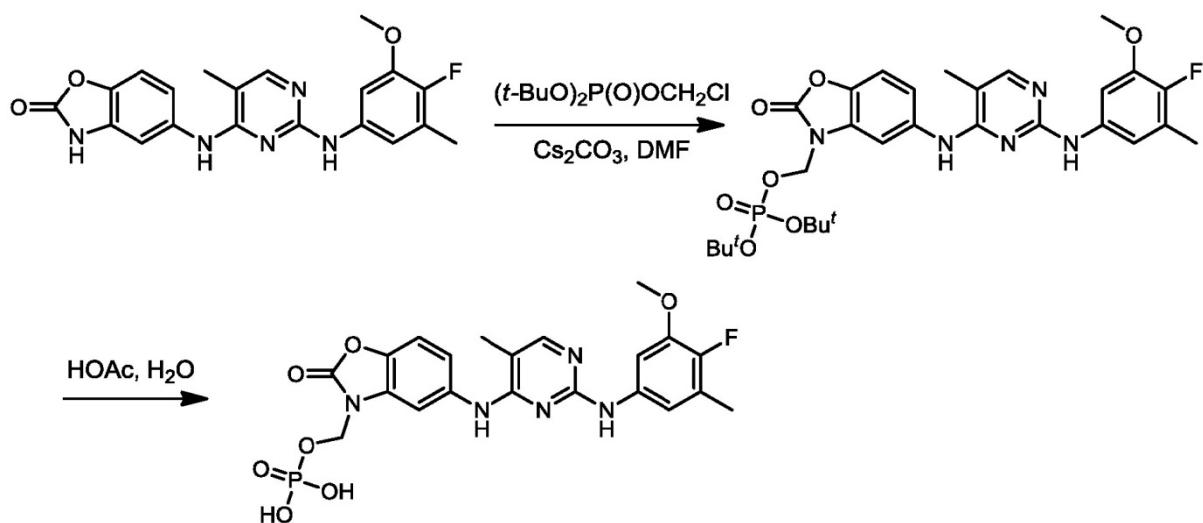
45 Se suspendió N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-4-hidroxi-5-metil-2-pirimidinamina (120 mg) en THF anhídrico (2 ml). Después se añadió POCl₃ (0,2 ml) a la mezcla. La solución se calentó a 60 °C durante una hora. La CL-EM mostró una conversión completa del material de partida 4-hidroxi en el correspondiente producto 4-cloro. La reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se evaporó y se purificó mediante

cromatografía en columna (EtOAc en hexanos = 0 - 60% en 35 min) para dar 4-cloro-N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-2-pirimidinamina (100 mg, 77%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,34 (d, J = 6,6, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,14 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 145,51; CL-EM: pureza: 97,40%; 97,40%; MS (m/e): 266,06 (MH^+).

- 5 Se disolvieron 4-cloro-N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-2-pirimidinamina (80 mg) y 5-amino-2(3H)-benzoxazolona (80 mg) en isopropanol (1 ml) y ácido trifluoroacético (5 gotas). La solución se calentó a 75 °C durante la noche y después se diluyó con amoniaco 2,0 M en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se sonicó y la precipitación se eliminó por filtración, se lavó con metanol, se secó para dar N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,22 (d, J = 9,0, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,98 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 147,88; CL-EM: pureza: 99,86%; MS (m/e): 380,21 (MH^+). El compuesto de base libre se convirtió en una sal de besilato, compuesto I-146, y en una sal de sulfato, compuesto I-151.
- 10
- 15 **Ejemplo 5:** Síntesis de ejemplos de compuestos profármaco

Los ejemplos de compuestos profármaco divulgados en el presente documento se sintetizaron tal como se ilustra en el esquema (XI)

Esquema (XI)



- 20 Con referencia al esquema (XI), una suspensión en DMF (300 ml) de trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (preparado tal como se describe en el ejemplo 3) (40,38 g, 79 mmol) y Cs_2CO_3 (78,3 g, 238 mmol) se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno, después de 2,5 h se añadió clorometilfosfato de di-terc-butilo (26,6 g, 103 mmol) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente. Después de 49 h, por CL-EM, la reacción estaba > 90% completada (Nota: debido a la calidad relativamente mala del agente alquilante de este lote, se añadieron ~7 g adicionales de clorometilfosfato de di-terc-butilo). Con agitación, la mezcla de reacción se vertió en 1,2 l de H_2O , se formó precipitado, que era algo grumoso, se añadieron 500 ml adicionales de H_2O para asegurar la formación de un sólido no pegajoso. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó adicionalmente a alto vacío. Se obtuvo el compuesto (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato de di-terc-butilo como un sólido de color marrón claro y se utilizó directamente en la reacción siguiente.

- 25
- 30
- 35
- 40
- Al di(5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato de di-terc-butilo bruto se añadió HOAc (280 ml) y H_2O (70 ml), la solución homogénea de color marrón claro resultante se agitó a 65 °C (Nota: se formó un precipitado de color más claro entre 15 - 45 min). La reacción se supervisó mediante CL-EM. Después de 1 h, la mezcla se enfrió a ta, se recogió el precipitado por filtración, se lavó con H_2O (~50 ml x 2). Se obtuvo el producto dihidrogenofosfato de (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo como un sólido de color beis rosado claro y se utilizó directamente en la formación de sal.

- 45
- Con agitación, a una suspensión en H_2O (500 ml) de dihidrogenofosfato de (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo se añadió gota a gota NaOH 1 N (acuoso, 163 ml, 163 mmol) a lo largo de un periodo 15 min, con enfriamiento en baño de hielo. Retirar el baño de hielo, añadir H_2O hasta que el volumen final alcance ~1 l. El sólido se eliminó mediante filtración a través de un papel de filtro, lavando con

5 H_2O . El sólido (~3 g) apareció como una mezcla 1:1 de profármaco y compuesto parental (I-105) que se formó durante la reacción de hidrólisis previa). Se recogió el filtrado y la mayor parte del H_2O se eliminó mediante liofilización (~20 ml de H_2O dejados como hielo sólido). Con agitación, se añadió *i*-PrOH (800 ml) al sólido, se continuó agitando durante 1 h hasta que el sólido se dispersó uniformemente en la solución. El sólido se recogió por filtración, se lavó con *i*-PrOH (~100 ml x 3) y se secó adicionalmente a alto vacío. Se obtuvo el compuesto (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato de disodio como un sólido de color beis claro: 38,87 g (rendimiento del 89% en 3 etapas, partiendo de la sal de TFA descrita anteriormente); ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,63 (s, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,13 - 7,09 (m, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 5,41 (*d*, J =6,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,01 (s a, 3H), 1,99 (s a, 3H); LRMS (M-)*m/z* 504,12.

10

Ejemplo 5: Ejemplos de compuestos sintetizados

15

15 Los compuestos siguientes se prepararon de una forma similar a los ejemplos anteriores o mediante procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona no especializada en la técnica. Los datos analíticos y/o el ejemplo de procedimiento experimental para preparar compuestos seleccionados siguen su nombre a continuación.

20

I-1: sal formiato de 5-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrilo

25

I-2: sal trifluoroacetato de 4-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida

I-3: sal trifluoroacetato de 3-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida

25

I-4: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

30

I-5: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,4-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-6: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

35

I-7: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-8: sal formiato de 5-(5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

40

I-9: 5-(5-cloro-2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

45

I-10: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-11: sal trifluoroacetato de 4-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida

50

I-12: 5-(5-cloro-2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-13: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-difluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

55

I-14: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-difluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-15: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

60

I-16: sal formiato de 5-(5-bromo-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-17: 5-[2-(3-dimetilamino-4-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 8,32 (*d*, J =13,0, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,35 (dd, J =8,3, 16,0, 3H), 7,10 (*d*, J =8,7, 1H), 6,92 (*t*, J =8,3, 1H), 6,78 (*t*, J =8,0, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,34 (s, 2H), 2,07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 391 (M+H).

65

I-18: sal trifluoroacetato de 5-[5-etinil-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona MS (ES) 386 (M+H).

I-19: 5-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,26 - 7,06 (m, 4H), 6,99 (*d*, J =5,6, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 382 (M+H).

60

I-20: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-21: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

65

I-22: sal trifluoroacetato de 5-(5-bromo-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-23: 5-(2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-24: sal trifluoroacetato de 5-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,24 (s, 3H), 7,03 (t, $J=8,1$, 1H), 6,73 (d, $J=8,1$, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,48 (d, $J=8,2$, 1H), 2,70 (s, 6H), 2,12 (s, 3H); ppm; MS (ES) 377 (M+H).

I-25: 5-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s a, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,9$, 2H), 7,34 (d, $J=7,9$, 2H), 7,18 (d, $J=9,0$, 1H), 6,57 (d, $J=9,0$, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,05 (s, 3H) ppm; MS (ES) 377 (M+H).

I-26: 5-[5-metil-2-(metil-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,16 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,43 - 7,22 (m, 5H), 7,13 (t, $J=7,1$, 1H), 6,96 (d, $J=8,7$, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,03 (s, 3H) ppm; MS (ES) 348 (M+H).

I-27: 5-[2-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (t, $J=8,5$, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 2H), 6,99 (d, $J=8,3$, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,06 (s, 2H) ppm; MS (ES) 460/462 (M+H).

I-28: 5-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63 (d, $J=10,3$, 1H), 7,51 (t, $J=8,6$, 1H), 7,38 - 7,02 (m, 4H), 2,12 (s, 3H) ppm; MS (ES) 430/432 (M+H).

I-29: sal trifluoroacetato de 5-[2-(2-fluoro-3-metoxi-4-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (d, $J=7,9$, 1H), 6,92 (d, $J=8,4$, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 396 (M+H).

I-30: {4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-acetaldehido ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,79 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (c, $J=8,9$, 3H), 7,28 (m, 2H), 2,51 - 2,37 (m, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm; MS (ES) 376 (M+H).

I-31: 5-[2-(3-etinil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,10 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,84 (d, $J=14,0$, 1H), 7,68 (d, $J=9,3$, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, $J=8,6$, 1H), 7,17-7,03 (m, 2H), 6,89 (d, $J=7,5$, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,07 (s, 3H) ppm; MS (ES) 358 (M+H).

I-32: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-33: 5-(5-cloro-2-(dimetilamino)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-34: 5-[2-(3-amino-4-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,44 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,11 (d, $J=8,6$, 1H), 7,03 (d, $J=2,2$, 1H), 6,98 (d, $J=8,4$, 1H), 6,71 (dd, $J=2,3,8,6$, 1H), 6,57 (d, $J=8,7$, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 379 (M+H).

I-35: sal trifluoroacetato de 5-[5-metil-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (d, $J=8,3$, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,99 (s, 6H) ppm; MS (ES) 379 (M+H).

I-36: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-37: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-38: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-39: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-fenilamino-pirimidin-5-carboxílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,97 (d, $J=30,6$, 2H), 8,70 (d, $J=3,4$, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,43 - 7,08 (m, $J=20,8$, 5H), 6,96 (s, 1H), 3,83 (s, $J=3,4$, 3H), 3,40 (s, 2H) ppm; MS (ES) 378 (M+H).

I-40: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-5-carboxílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,22 (d, $J=4,8$, 1H), 7,49 - 7,19 (m, 3H), 7,12 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 6H) ppm; MS (ES) 420 (M+H).

I-41: sal trifluoroacetato de 5-(5-nitro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-42: sal trifluoroacetato de 5-(5-nitro-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

- I-43: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-44: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4-metilfenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-45: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(dimetilamino)-4-metilfenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-46: 5-(5-metil-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-47: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-48: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(2,4-difluoro-3-metoxi-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico MS (ES) 444 (M+H).
- I-49: sal trifluoroacetato del ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-5-carboxílico ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,71 - 7,49 (m, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 3,42 (s, 12H), 2,48 (s, 5H), 2,02 (s, 3H) ppm; MS (ES) 406 (M+H).
- I-50: 5-[2-(2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,17 (d, J=5,3, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,37 - 7,19 (m, 3H), 7,00 (d, J=8,4, 1H), 6,74 (d, J=9,2, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,04 (s, 3H) ppm; MS (ES) 412 (M+H).
- I-51: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3,4-dimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-52: 5-(5-cloro-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-53: 5-{2-[2-fluoro-3-(2-metoxi-ethoxy)-4-metil-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,27 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 - 7,25 (m, 3H), 7,09 (d, J=8,6, 1H), 6,80 (d, J=8,5, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) ppm; MS (ES) 440 (M+H).
- I-54: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(4-carbamoyl-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,86 - 8,62 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 3,84 (s, 3H) ppm; MS (ES) 421 (M+H).
- I-55: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,24 (d, J=8,4, 2H), 7,20 - 7,03 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,66 (s, 3H) ppm; MS (ES) 473 (M+H).
- I-56: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-4-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico MS (ES) 422 (M+H).
- I-57: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-dimetilamino-4-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,25 - 9,90 (m, 2H), 8,79 - 8,64 (m, 1H), 7,81 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,20 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,30 (s, 3H) ppm; MS (ES) 435 (M+H).
- I-58: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,98 - 9,66 (m, 1H), 8,68 (d, J=2,8, 1H), 7,44 - 7,01 (m, J= 37,0, 5H), 3,81 (d, J=2,7, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,96 (s, 3H) ppm; MS (ES) 440 (M+H).
- I-59: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-4,5-dimetil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,89 - 9,68 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,44 - 7,17 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,06 - 6,86 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,95 (s, 3H) ppm; MS (ES) 436 (M+H).
- I-60: sal trifluoroacetato de 4-(5-nitro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida
- I-61: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-62: 5-(2-(2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

- I-63: 5-[5-hidroximetil-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 - 11,40 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,25 (dd, $J= 8,3, 15,4$, 3H), 5,12 (t, $J= 5,6$, 1H), 4,43 (d, $J= 5,3$, 2H), 2,48 (d, $J= 1,7$, 6H), 2,01 (s, 3H) ppm; MS (ES) 392 (M+H).
- 5 I-64: sal trifluoroacetato de 2,6-dimetil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 10,47 - 9,99 (m, 1H), 9,55 - 9,23 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,29 - 7,07 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 387 (M+H).
- 10 I-65: sal trifluoroacetato de 5-[5-metil-2-(3-vinil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 - 7,04 (m, 5H), 6,37 (dd, $J= 10,9, 17,6$, 1H), 5,50 (d, $J= 17,7$, 1H), 5,09 (d, $J= 10,9$, 1H), 2,13 (s, 3H) ppm; MS (ES) 360 (M+H).
- 15 I-66: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-67: 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 20 I-68: sal fluoroacetato de 5-[2-(4-etyl-2-fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 10,11 - 9,84 (m, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,94 - 7,79 (m, 1H), 7,34 - 7,05 (m, 3H), 6,92 (d, $J= 8,6$, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,55 (dd, $J= 6,6, 14,2$, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,10 (t, $J= 7,5$, 2H) ppm; MS (ES) 410 (M+H).
- 25 I-69: sal trifluoroacetato de 4-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2,6-dimetilbenzonitrilo
- I-70: 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2,6-dimetilbenzonitrilo
- 30 I-71: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(4-etyl-2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-72: sal trifluoroacetato de 2-fluoro-3-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo
- 35 I-73: sal trifluoroacetato de 3-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo
- I-74: sal trifluoroacetato de 2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo
- 40 I-75: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-76: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-4-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 45 I-77: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-78: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 50 I-79: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-80: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 55 I-81: sal trifluoroacetato de 5-(5-(hidroximetil)-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-82: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-dimetilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 60 I-83: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-dimetilamino)-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-84: sal formiato de 5-(2-(3-dietilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 65 I-85: sal formiato de 5-(2-(3-ethylamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

- I-86: sal formiato de 5-(5-cloro-2-(3-(dietilamino)-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-87: sal formiato de 5-(5-cloro-2-(3-(etilamino)-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-88: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₈H₂₅N₅O₄. MS (ESI) m/z 496,27 (M+1)⁺.
- I-89: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((dimetilamino)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₄H₂₈N₆O₂. MS (ESI) m/z 433,19 (M+1)⁺.
- I-90: sal ditrifluoroacetato de 7-((dietilamino)metil)-5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₆H₃₂N₆O₂. MS (ESI) m/z 461,24 (M+1)⁺.
- I-91: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((pirrolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₆H₃₀N₆O₂. MS (ESI) m/z 459,23 (M+1)⁺.
- I-92: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((piperidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₇H₃₂N₆O₂. MS (ESI) m/z 473,22 (M+1)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H, NH), 8,41 (s, 1H, NH), 7,84 (s, 1H, ArH), 7,31 (s, 1H, ArH), 7,21 (s, 3H, ArH), 3,32 (s, 2H, CH₂), 2,52 (m, 4H, 2CH₂), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,96 (s, 9H, 3CH₃), 1,53 (m, 4H, 3CH₂).
- I-93: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₇H₃₃N₇O₂. MS (ESI) m/z 488,25 (M+1)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H, NH), 8,34 (s, 1H, NH), 7,81 (s, 1H, ArH), 7,27 (s, 1H, ArH), 7,21 (s, 2H, ArH), 7,10 (s, 1H, ArH), 3,53 (s, 2H, CH₂), 2,43 (m, 8H, 4CH₂), 2,29 (s, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H, CH₃), 1,95 (s, 9H, 3CH₃).
- I-94: 4-((5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-7-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo C₃₁H₃₉N₇O₄. MS (ESI) m/z 574,36 (M+1)⁺.
- I-95: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((piperazin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₆H₃₁N₇O₂. MS (ESI) m/z 474,45 (M+1)⁺.
- I-96: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((E)-3-cloroprop-1-enil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₄H₂₄CIN₅O₂. MS (ESI) m/z 450,17 (M+1)⁺.
- I-97: sal ditrifluoroacetato de 5-(5-((dietilamino)metil)-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₅H₃₀N₆O₂. MS (ESI) m/z 447,41 (M+1)⁺.
- I-98: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((pirrolidin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₅H₂₈N₆O₂. MS (ESI) m/z 445,42 (M+1)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,88 (s, 1H, NH), 8,89 (s, 1H, NH), 7,85 (s, 1H, ArH), 7,30 (m, 3H, ArH), 7,16 (m, 2H, ArH), 3,55 (s, 2H, CH₂), 2,52 (m, 4H, 2CH₂), 2,07 (s, 6H, 2CH₃), 2,01 (s, 3H, CH₃), 1,77 (m, 4H, 2CH₂).
- I-99: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((piperidin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₆H₃₀N₆O₂. MS (ESI) m/z 459,44 (M+1)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,93 (s, 1H, NH), 7,85 (s, 1H, NH), 7,30-7,20 (m, 6H, ArH), 3,32 (s, 2H, CH₂), 2,52 (m, 4H, 2CH₂), 2,07 (s, 6H, 2CH₃), 2,01 (s, 3H, CH₃), 1,57 (m, 4H, 2CH₂), 1,46 (m, 4H, 2CH₂).
- I-100: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₆H₃₁N₇O₂. MS (ESI) m/z 474,48 (M+1)⁺.
- I-101: 5-(2-(3,4-dietoxi-2-fluorofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona C₂₂H₂₂FN₅O₄. MS (ESI) m/z 440,23 (M+1)⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H, NH), 7,85 (m, a, 2H, 2NH), 7,77 (s, 1H, ArH), 7,32 (m, 1H, ArH), 7,21 (m, 2H, ArH), 7,09 (d, J= 10,0, 1H, ArH), 6,74 (d, J= 10,0, 1H, ArH), 4,03 (c, J= 6,7, 2H, CH₂), 3,94 (c, J= 6,7, 2H, CH₂), 2,06 (s, 3H, CH₃), 1,32 (t, J= 6,7, 3H, CH₃), 1,19 (t, J= 6,7, 3H, CH₃).
- I-102: 5-(2-(2-fluoro-3,4-dimetoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-103: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-etoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-104: sal ditrifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-etoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-105: 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-106: sal de ácido metanosulfónico de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,03 (s a, 1H), 11,80 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,78 (s,

1H), 7,87 (s, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 3H), 6,97 (a d, $J= 7,2$ Hz, 1H), 6,92 (a d, $J= 3,9$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 396,14.

5 I-107: sal de ácido bencenosulfónico de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,99 (s a, 1H), 11,80 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 4H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 6,96 (a d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,91 (a d, $J=5,6$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 396,15.

10 I-108: sal de ácido bencenosulfónico de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,91 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (a d, $J=3,3$, 1H), 7,63 (a d, $J= 1,5$, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 4H), 7,29 - 7,28 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s a, 6H); LRMS (M $+$)/ m/z 392,26.

15 I-109: sal trifluoroacetato de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,06 (s a, 1H), 11,73 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (s a, 6H); LRMS (M $+$)/ m/z 410,09.

20 I-110: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona

I-111: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,15 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 414,05.

25 I-112: sal trifluoroacetato de 7-fluoro-5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,20 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=13,0$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 414,05.

30 I-113: 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 392,09.

35 I-114: sal de ácido sulfúrico de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,31 (s, 3H), 7,08 (a d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,05 (a d, $J=6,0$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 396,06.

40 I-115: (5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato disódico 1 H RMN (300 MHz, D₂O) δ 7,61 (s, 1H), 7,45 (dd, $J= 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J= 8,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,34 (d, $J= 5,8$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 1,95 (s a, 6H), 1,93 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 500,22.

45 I-116: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-hidroxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s a, 1H), 10,27 (s a, 1H), 9,85 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,35 (d, $J= 8,8$ Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 6,84 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 382,27.

50 I-117: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-hidroxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 10,21 - 10,08 (m, 1H), 9,77 (s a, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 378,06.

55 I-118: sal (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metildihidrogenofosfato de calcio

55 I-119: 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

60 I-120: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,28 (d, $J= 8,3$ Hz, 1H), 7,20, (s,1H), 7,19 (d, $J= 9,8$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J= 12,0$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93 (s, 3H); LCMS (m/z): 396 (MH $^+$).

I-121: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

- I-122: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 4H), 6,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); LCMS (m/z): 396 (MH $^+$).
- 5 I-123: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-124: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-cloro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS (m/z): 412 (MH $^+$).
- 10 I-125: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (s, 6H); LCMS (m/z): 406 (MH $^+$).
- 15 I-126: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,79 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 6H); LCMS (m/z): 390 (MH $^+$).
- 20 I-127: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,14 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (s, 3H); LCMS (m/z): 410 (MH $^+$).
- 25 I-128: 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbenzoato de etilo ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 - 7,13 (m, 5H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H); LCMS (m/z): 450 (MH $^+$).
- 30 I-129: sal trifluoroacetato de alcohol 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbencílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LCMS (m/z): 408 (MH $^+$).
- 35 I-130: sal de arginina de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,10 (a, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,38 (a, 2H), 7,28-7,19 (m, 4H), 5,41 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,04 (c, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,52 (m, 2H); CL-EM: pureza: 91,62%; MS (m/e): 486,33 (MH $^+$).
- 40 I-131: sal de ácido bencenosulfónico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,96 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,03 (s, 9H); CL-EM: pureza: 95,77%; MS (m/e): 376,39 (MH $^+$).
- 45 I-132: sal de Tris de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi) metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,43 (a, 1H), 9,14 (a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,44 (s, 6H), 2,14 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); CL-EM: pureza: 97,81%; MS (m/e): 486,30 (MH $^+$).
- 50 I-133: N4-[3-[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,90 (a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 (a, 1H), 7,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,14 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); CL-EM: pureza: 97,97%; MS (m/e): 557,40 (MH $^+$).
- 55 I-134: N4-[3-bis[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,20 (a, 1H), 8,86 (a, 1H), 8,50 (a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 5,51 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,08 (a, 2H), 3,52 (a, 4H), 3,01 (s, 8H), 2,14 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); CL-EM: pureza: 98,27%; MS (m/e): 628,63 (MH $^+$).
- 60 I-135: sal de ácido pamoico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 9,11 (a, 1H), 8,77 (a, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (m, 3H), 7,26 (m, 5H), 7,14 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 6H), 1,99 (s, 3H); CL-EM: pureza: 95,55%; MS (m/e): 376,37 (MH $^+$).
- 65 I-136: sal dipotásica de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,82 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,18 (a, 4H), 5,39 (d, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); CL-EM: pureza: 99,19%; MS (m/e): 486,38 (MH $^+$).

5 I-137: sal de ácido metanosulfónico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,31 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 9H); CL-EM: pureza: 99,23%; MS (m/e): 376,24 (MH $^+$).

10 I-138: N2-(3,5-dimetil-4-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (s, 6H); CL-EM: pureza: 99,74%; MS (m/e): 420,27 (MH $^+$).

15 I-139: N2-etil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,99 (s, 2H), 3,71 (c, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,06 (t, $J=6,6$ Hz, 3H); CL-EM: pureza: 93,99%; MS (m/e): 404,33 (MH $^+$).

20 I-140: N2-(4-carboxi-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina Se suspendió N2-(4-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina (500 mg) en metanol (5 ml). Se añadió HCl 4,0 M en dioxano (1,0 ml). La solución se calentó a 40 °C durante 2 h y a 50 °C durante 6 h. La solución se evaporó y se diluyó con agua (10 ml). Se añadió NaHCO₃ a la solución a pH 3. La precipitación se eliminó por filtración y se lavó con agua, se secó para proporcionar el ácido deseado (440 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,30 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,05 (s, 6H); CL-EM: pureza: 99,92%; MS (m/e): 406,32 (MH $^+$).

25 I-141: N2-(4-benciloxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 9,86 (a, 1H), 9,50 (a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,98 (s, 6H); CL-EM: pureza: 100%; MS (m/e): 496,33 (MH $^+$).

30 I-142: N2-(3,5-dimetil-4-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina A N2-(4-carboxi-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina (440 mg) se añadió BH₃ (1,0 M in THF, 4 ml). La mezcla se agitó a 0 °C a ta durante la noche, después se inactivó con metanol (10 ml) y se añadió HCl 4,0 M en dioxano a pH 7. La solución de reacción se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna (metanol en diclorometano = 0 - 30% en 30 min) para proporcionar el alcohol bencílico deseado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,06 (t, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,06 (s, 3H); CL-EM: pureza: 88,12%; MS (m/e): 392,20 (MH $^+$).

35 I-143: N2-(3,5-dimetil-4-metoximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina Se disolvió N2-(3,5-dimetil-4-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina en metanol y se trató con HCl 1,0 M en dioxano (0,1 ml). La solución de reacción se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna (metanol en diclorometano = 0 - 30% en 30 min) para proporcionar el bencil metil éter deseado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,07 (s, 9H); CL-EM: pureza: 85,20%; MS (m/e): 406,25 (MH $^+$).

40 I-144: N2-(3,4-dimetil-5-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina Se suspendieron ácido 2,3-dimetilbenzoico (1 g) y K₂CO₃ (1,1 g, 1,2 eq.) en DMF (10 ml). A la mezcla de reacción se añadió yodometano (0,5 ml, 1,2 eq.). La reacción se agitó a ta durante la noche, después se diluyó con agua (80 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (80 ml) y se evaporó para dar el éster metílico. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,49 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

45 Se disolvió 2,3-dimetilbenzoato de metilo en ácido sulfónico concentrado (10 ml). Se añadió KNO₃ (808 mg, 1,2 eq.) a la solución a 0 °C, después se calentó lentamente a ta durante la noche. La reacción se inactivó con agua (80 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas se evaporaron para dar una mezcla de éster nitrado y ácido (1: 1). La mezcla se volvió a disolver en DMF (10 ml). Se añadieron K₂CO₃ (1,1 g) y yodometano (0,5 ml) a la solución. La reacción se agitó a ta durante tres días y después se diluyó con agua (80 ml). Se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc en hexanos = 0 - 30% en 45 min) para dar el éster de nitrobenzoato deseado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,31 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

50 Se disolvió 2,3-dimetil-5-nitrobenzoato de metilo en metanol y se cargó con Pd-C al 10%. La mezcla se hizo reaccionar en atmósfera de hidrógeno a 40 psi durante una hora. El catalizador se retiró por filtración sobre celite, se lavó con metanol y se evaporó para dar anilina (500 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 6,74 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

55 Se suspendieron 2-cloro-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-4-pirimidinamina (500 mg) y 5-amino-2,3-dimetilbenzoato de metilo (500 mg) en isopropanol (5 ml) y TFA (20 gotas). La solución se calentó a 100 °C durante la noche en un tubo sellado y después se enfrió a temperatura ambiente. La CL-EM mostró una conversión completa al producto. La solución de reacción se diluyó con NH₃ 2,0 M en metanol (10 ml). La solución se sonicó. La precipitación se eliminó por filtración y se lavó con metanol (50 ml) hasta que la solución del filtrado se volvió incolora, se secó para

dar el producto deseado (630 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); CL-EM: pureza: 97,93%; MS (m/e): 420,38 (MH $^+$).

- 5 I-145: N2-(3-carboxi-4,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina Se suspendió N2-(3,4-dimetil-5-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina (500 mg) en THF (6 ml). A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de KOH 1,0 M (6 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante dos horas, después se diluyó con metanol (10 ml) y se neutralizó con una solución acuosa 1 N de HCl a pH de aproximadamente 6. La mezcla de reacción se evaporó y después se diluyó con agua (20 ml). El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el ácido deseado (420 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); CL-EM: pureza: 96,84%; MS (m/e): 406,23 (MH $^+$).
- 10 I-146: sal de ácido bencenosulfónico de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4, 7,2 Hz, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 4H), 7,19 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,02 (s, 6H); CL-EM: pureza: 97,04%; MS (m/e): 380,24 (MH $^+$).
- 15 I-147: N2-(3,4-dimetil-5-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina Se suspendió N2-(3-carboxi-4,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina (270 mg) en THF anhídrico (2 ml), después se añadió BH_3 (1,0 M en THF, 2 ml) a la reacción. La mezcla se agitó a t a durante 3 días, después se inactivó con metanol (10 ml) y HCl en dioxano (1,0 M, 3 gotas). La solución de reacción se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna (metanol en diclorometano = 0 - 30% en 30 min) para dar el alcohol bencílico deseado (150 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,32 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); CL-EM: pureza: 88,60%; MS (m/e): 392,24 (MH $^+$).
- 20 I-148: N2-(4-n-butil-3-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,72 (s, 1H), 9,52 (a, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,24 - 7,04 (m, 6H), 2,27 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,28 (m, 4H), 0,80 (m, 3H); CL-EM: pureza: 81,74%; MS (m/e): 390,19 (MH $^+$).
- 25 I-149: N2-(4-bromo-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,07 (s, 3H); CL-EM: pureza: 97,80%; MS (m/e): 442,13 (MH $^+$).
- 30 I-150: N2-(4-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina Se disolvió 3,5-dimetilanilina (3 g) en diclorometano (50 ml). A la solución de reacción se añadió anhídrido trifluoroacético (4,8 ml, 1,4 eq.) en un baño de agua. Después de agitar la reacción a t a durante 15 min, se añadió lentamente bromo (1,27 ml, 1 eq) en un baño de agua. La reacción se agitó a t a durante tres horas y después se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (100 ml). La solución se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO_4 . Después se trató con carbón activado, se filtró y se evaporó. El residuo se cristalizó en diclorometano y hexanos para dar N1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (6,2 g, 84% en dos etapas). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,23 (a, 1H), 7,46 (s, 2H), 2,34 (s, 6H).
- 35 45 Se disolvió N1-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (3 g) en THF (50 ml). A -78 °C, se añadió MeLi en éter (1,6 M, 8,9 ml, 1,4 eq.) a la solución y se agitó durante 5 min. Después se añadió s-BuLi en ciclohexanos (1,4 M, 10 ml, 1,4 eq.) y se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió anhídrido de Boc (4 g, 1,8 eq.) A -78 °C. La solución de reacción se dejó calentar a t a y se agitó durante 3,5 horas. La reacción se inactivó con agua (100 ml). La solución se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna (EtOAc en hexanos = 0 - 50% en 45 min) para dar el éster terc-butílico deseado. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,22 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,52 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 89,51.
- 50 55 Se disolvió N1-[4-(terc-butoxi)carbonil-3,5-dimetilfenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en metanol (50 ml) y una solución acuosa de NaOH (1,0 N, 50 ml). La solución se calentó a 60 °C durante una hora y a t a durante la noche. Se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se evaporó, se purificó por cromatografía en columna (EtOAc en hexanos = 0 - 50% en 45 min) para dar la anilina deseada. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 6,17 (s, 2H), 5,22 (a, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,47 (s, 9H).
- 60 65 Se suspendieron 2-cloro-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-4-pirimidinamina (500 mg) y 4-amino-2,6-dimetilbenzoato de terc-butilo (500 mg) en isopropanol (5 ml) y TFA (15 gotas). La solución se calentó a 100 °C durante la noche en un tubo sellado y después se enfrió a temperatura ambiente. La CL-EM mostró una conversión completa al producto. La solución de reacción se diluyó con NH_3 2,0 M en metanol (20 ml). La solución se sonicó. La precipitación se eliminó por filtración y se lavó con metanol (50 ml) hasta que la solución del filtrado se volvió incolora, se secó para dar el producto deseado (560 mg). ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (a, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,87 (s, 1H),

- 7,30 (s, 2H), 7,24 (d, $J= 5,1$ Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 (s, 6H), 1,49 (s, 9H); CL-EM pureza: 91,21%; MS (m/e): 462,28 (MH⁺).
- 5 I-151: sal de ácido sulfúrico de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,41 (a, 1H), 9,09 (a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 3H), 7,15 (d, $J= 6,3$ Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (s, 6H); CL-EM: pureza: 98,02%; MS (m/e): 380,26 (MH⁺).
- 10 I-152: N2-(3-carboxi-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 9,92 (a, 1H), 9,50 (a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, $J= 7,8$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: pureza: 99,90%; MS (m/e): 392,28 (MH⁺).
- 15 I-153: N2-(4-fluoro-3-metoxicarbonil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d, $J= 6,0$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J= 8,4$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 140,96; CL-EM: pureza: 97,45%; MS (m/e): 424,28 (MH⁺).
- 20 I-154: N2-(4-fluoro-3-hidroximetil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,76 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,31 (d, $J= 9,0$ Hz, 1H), 7,19 (m, 3H), 7,13 (d, $J= 6,3$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,94 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 144,80; CL-EM: pureza: 90,56%; MS (m/e): 396,31 (MH⁺).
- 25 I-155: N2-(3-carboxi-4-fluoro-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,46 (a, 1H), 8,84 (a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (t, 2H), 7,28 (d, $J= 9,6$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J= 8,4$ Hz, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (s, 3H); CL-EM: pureza: 94,88%; MS (m/e): 410,21 (MH⁺).
- 30 I-157: sal formiato de 5-(2-(4-acetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- I-158: sal formiato de 5-(2-(4-(1-(ciclopropilamino)etil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
- 35 I-159: sal formiato de N-ciclobutil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida
- I-160: sal formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-propilbenzamida
- 40 I-161: sal formiato de N-ciclopropil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida
- I-162: sal formiato de N-etil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida
- 45 I-163: sal formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-isopropilbenzamida
- I-164: sal formiato de N-ciclobutil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxibenzamida
- 50 I-165: sal formiato de N-ciclopropil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzamida
- I-166: sal formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-fenil-2-(trifluorometil)benzamida
- 55 I-167: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-metil-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 2H), 8,00 (dd, $J= 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J= 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); LRMS (M⁺)*m/z* 429,97.
- 60 I-168: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,63 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,19 - 8,15 (m, 2H), 8,11 - 8,05 (m, 1H), 7,49 (d, $J= 8,7$ Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,28 (d, $J= 8,7$ Hz, 1H), 3,32 (s, 3H); LRMS (M⁺)*m/z* 433,94.
- 65 I-169: sal dif trifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-morfolinofenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,17 (d, $J= 4,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J= 8,6$ Hz,

1H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (d, $J= 8,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J= 11,6$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,35 (d, $J= 12,4$ Hz, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 4H), 3,01 - 2,98 (m, 4H); LRMS (M+) m/z 441,03.

5 I-170: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,16 (d, $J= 3,7$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 3H), 7,30 (s, 2H), 7,23 (d, $J= 1,7$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430,99.

10 I-171: sal trifluoroacetato de 3-(5-fluoro-4-(7-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)bencenosulfonamida 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,16 (d, $J= 3,7$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 3H), 7,30 (s, 2H), 7,23 (d, $J= 1,7$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 430,99.

15 I-172: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,20 - 8,18 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (a d, $J= 7,2$ Hz, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 429,94.

20 I-173: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,17 (d, $J= 3,8$ Hz, 1H), 8,14 - 8,10 (m, 2H), 7,38 (t, $J= 9,7$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 447,95.

25 I-174: sal trifluoroacetato de 3-(5-fluoro-4-(7-fluoro-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)bencenosulfonamida 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,97 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,23 (d, $J= 3,6$ Hz, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,02 (ddd, $J= 7,7, 3,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J= 13,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J= 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (ddd, $J= 7,6, 3,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 3H); LRMS (M+) m/z 434,89.

30 I-175: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-d₃-metoxi-5-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,17 (d, $J= 4,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J= 8,7$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (d, $J= 8,7$ Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,16 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 385,07.

35 I-176: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(trifluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,19 (d, $J= 3,8$ Hz, 1H), 7,62 (s a, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 450,06.

40 I-177: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,16 (d, $J= 4,0$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, $J= 1,5$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396,08.

45 I-178: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,15 (d, $J= 4,5$ Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 6,87 (d, $J= 8,8$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,06 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 396,08.

50 I-179: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,00 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,21 (d, $J= 3,9$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J= 13,0$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,09 - 7,08 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400,07.

55 I-180: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,99 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,17 (a d, $J= 4,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J= 13,0$ Hz, 1H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 7,24 (s a, 1H), 6,88 (d, $J= 9,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400,08.

60 I-181: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,18 (d, $J= 4,1$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J= 8,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (d, $J= 8,6$ Hz, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 400,01.

65 I-182: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,16 (a d, $J= 4,1$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J= 8,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (d, $J= 8,6$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 412,04.

70 I-183: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona 1 H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,16 (d, $J= 4,1$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); LRMS (M+) m/z 426,08.

- I-184: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,99 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,19 (a d, $J= 3,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=12,9$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,12 (s a, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 430,04.
- 5 I-185: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,66 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,18 (a d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J= 1,9$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J= 8,3, 1,2$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (d, $J= 8,3$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J= 1,9$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 432,17.
- 10 I-186: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)-3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,15 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J= 8,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J= 1,6$ Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 4,07 - 3,57 (m, 10H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 2,15 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 495,11.
- 15 I-187: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,00 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,20 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 7,28 (s a, 2H), 7,24 (s a, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,20 (s, 6H); LRMS (M $+$)/ m/z 384,03.
- 20 I-188: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,99 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,18 (d, $J= 3,9$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J= 13,2$ Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,09 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 398,06.
- 25 I-189: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,00 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,19 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J=12,7$ Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (s a, 1H), 2,15 (s a, 6H); LRMS (M $+$)/ m/z 402,03.
- 30 I-190: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,62 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,16 (d, $J= 4,1$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (dd, $J= 5,7, 2,0$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (d, $J= 1,6$ Hz, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 414,05.
- 35 I-191: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,21 (d, $J= 3,9$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J= 13,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (a d, $J= 7,6$ Hz, 1H), 7,18 (a d, $J=5,7$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,16 (d, $J= 1,7$ Hz, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 418,02.
- 40 I-192: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,13 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 3,90 (s a, 3H), 2,22 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 418,08.
- 45 I-193: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,94 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,15 (t, $J= 4,1$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J= 13,2$ Hz, 1H), 7,33 (a dd, $J= 14,3, 8,7$ Hz, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 3,92 (s, 3H); 422,04.
- 50 I-194: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetoxi-4-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,17 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J= 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J= 8,7$ Hz, 1H), 7,01 (s a, 2H), 3,61 (s, 6H), 1,95 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 412,40.
- 55 I-195: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J= 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J= 1,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J= 8,6$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); LRMS (M $+$)/ m/z 396,21.
- 60 I-196: sal formiato de 5-(2-(4-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (d, $J= 8,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J= 8,9$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H); LCMS (m/z): 368 (MH $+$).
- 65 I-197: sal formiato de 5-(2-(3-(difluorometil)-4-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,07 (s 1H), 7,74 (d, $J= 10,5$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J= 8,7$ Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (d, $J= 8,7$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J= 61,4, 49,4$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 3,77 (s, 3H); LCMS (m/z): 418 (MH $+$).
- I-198: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H), 9,44 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (d, $J= 8,6$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,79 (t, $J= 57,0$ Hz 1H), 6,60 (s, 1H), 3,65 (s, 3H); LCMS (m/z): 418 (MH $+$).

- I-199: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(fluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,13 (d, *J*= 3,9 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 5,21 (d, *J*= 47,7 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 400 (MH⁺).
- 5 I-200: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-isopropilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 7,23 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 2,79 (dt, *J*= 13,6, 6,7 Hz, 1H), 1,14 (d, *J*= 6,9 Hz, 6H); LCMS (*m/z*): 380 (MH⁺).
- 10 I-201: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-terc-butilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 4H), 7,23 (d, *J*= 8,6 Hz, 3H), 1,22 (s, 9H); LCMS (*m/z*): 394 (MH⁺).
- 15 I-202: sal trifluoroacetato de 5-(2-(p-tolilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,12 (d, *J*= 4,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,22 (m, 5H), 7,02 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 352 (MH⁺).
- 20 I-203: 5-(2-(4-metil-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,51 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 4H), 7,14 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 429 (MH⁺).
- 25 I-204: 5-(2-(4-metil-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,52 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (d, *J*= 7,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,38 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 429 (MH⁺).
- 30 I-205: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,44 (s, 1H), 9,50 (s, 2H), 8,67 (d, *J*= 6,2 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,34 - 7,22 (m, 3H), 7,04 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H); LCMS (*m/z*): 433 (MH⁺).
- 35 I-206: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,47 (s, 1H), 9,49 (d, *J*= 5,7 Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, *J*= 7,3 Hz, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 6,99 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H); LCMS (*m/z*): 433 (MH⁺).
- 40 I-207: sal formiato de 5-(2-(3-metoxi-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,25 (d, *J*= 7,4 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,34 (d, *J*= 7,6 Hz, 2H), 7,71 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,16 (s, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,38 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,87 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 445 (MH⁺).
- 45 I-208: sal formiato de 5-(2-(4-metoxi-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,32 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (d, *J*= 5,9 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, *J*= 3,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,02 (d, *J*= 9,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 445 (MH⁺).
- 50 I-209: sal formiato de 5-(2-(4-metoxi-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,31 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (d, *J*= 4,8 Hz, 1H), 8,06 (d, *J*= 3,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 4H), 6,99 (dd, *J*= 8,7, 5,4 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H); LCMS (*m/z*): 445 (MH⁺).
- 55 I-210: 5-fluoro-N2-[3-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,11 (d, *J*= 3,9, 1H), 7,73 (d, *J*= 8,7, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (dd, *J*= 2,1, 8,7, 1H), 7,34 (d, *J*= 2,4, 1H), 7,22 (d, *J*= 7,8, 1H), 7,19 (d, *J*= 7,8, 1H), 7,01 (d, *J*= 8,1, 1H), 6,77 (a, 1H), 4,93 (c, *J*= 6,9, 1H); 19F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 92,49 (d, *J*= 9); CL-EM: pureza: 98,08%; MS (m/e): 436,14 (MH⁺).
- 60 I-211: 5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,53 (a, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,14 (d, *J*= 3,9, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, *J*= 8,7, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, *J*= 8,7, 1H), 6,68 (s, 1H), 3,68 (s, 3H); 19F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 76,96, - 179,03; CL-EM: pureza: 96,31%; MS (m/e): 436,20 (MH⁺).
- 65 I-212: 5-fluoro-N2-(4-metoxi-3-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,08 (d, *J*= 3,6, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, *J*= 9,3, 1H), 7,40 (d, *J*= 9,0, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (d, *J*= 8,7, 1H), 7,10 (d, *J*= 8,7, 1H), 3,79 (s, 3H); 19F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 76,38, - 180,13; CL-EM: pureza: 98,02%; MS (m/e): 436,19 (MH⁺).
- 70 I-213: N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetoxi)-4-metoxi]fenil-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,02 (d, *J*= 3,6, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,47 (d, *J*= 8,4, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,23 (d, *J*= 8,1, 2H), 7,18 (d, *J*= 8,7, 1H), 6,83 (d, *J*= 8,4, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,71

(s, 3H), 2,64 (m, 1H), 0,60 (c, $J= 5,7$, 2H), 0,45 (m, 2H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 180,69; CL-EM: pureza: 83,84%; MS (m/e): 481,23 (MH $+$).

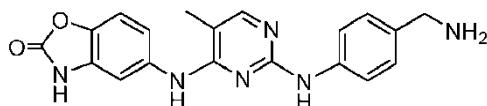
I-214: 5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 9,98 (a, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,04 (d, $J= 3,6$, 1H), 7,42 (d, $J= 8,7$, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,18 (d, $J= 8,7$, 1H), 2,05 (s, 6H), 2,00 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 181,06; CL-EM: pureza: 100%; MS (m/e): 380,13 (MH $+$).

I-215: N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,27 (a, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,06 (d, $J= 3,9$, 1H), 7,39 (d, $J= 8,4$, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (d, $J= 9,0$, 1H), 2,04 (s, 6H); ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO) δ - 119,33, - 180,66; CL-EM: pureza: 100%; MS (m/e): 384,10 (MH $+$).

I-216: sal de lisina de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,44 (a, 1H), 9,11 (a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,598 (s, 2H), 7,21 (s, 2H), 5,42 (d, $J= 7,8$ Hz, 2H), 3,10 (t, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,41 (m, 4H); CL-EM: pureza: 92,76%; MS (m/e): 486,33 (MH $+$).

I-217: N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,39 (a, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,30 (d, $J= 6,3$, 2H), 7,21 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (s, 6H), 1,98 (s, 3H); CL-EM: pureza: 96,73%; MS (m/e): 376,27 (MH $+$).

I-220: 5-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

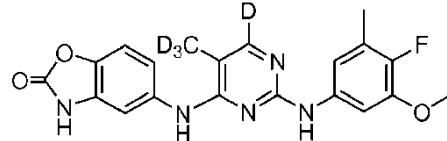


25

MS (ES) 363 (M+H), 361 (M-H).

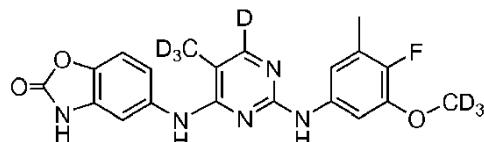
30 Los compuestos deuterados se prepararon en general tal como se ha indicado anteriormente, y adicionalmente de la forma siguiente. Se dispuso d_4 -timina (3,00 g, 23,1 mmol) en un recipiente a presión y se añadió POCl_3 (25 ml). La suspensión blanca se calentó durante 3 horas a 130 °C. Después de aproximadamente 1 hora, la suspensión se convirtió en una solución de color amarillo claro. A continuación, la reacción se detuvo vertiendo lentamente la mezcla de reacción en un recipiente que contenía hielo triturado. A continuación, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y se secó sobre MgSO_4 . Después de la evaporación de los disolventes, se obtuvo el producto de reacción como un sólido blanco (3,72 g, 96%). Los inhibidores de JAK se prepararon mediante la secuencia estándar de 1^ª reacción S_nAr con el carbamato anilina LHS y 2^ª reacción S_nAr con la anilina RHS o d_3 -anilina (las anilinas deuteradas se prepararon de la misma manera que las anilinas no deuteradas utilizando CD_3l en lugar de MeI).

35 I-221: 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona
40



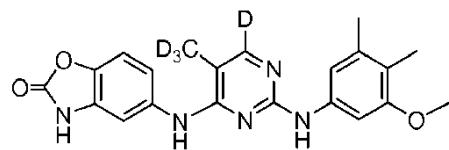
MS (ES) 400 (M+H), 398 (M-H).

45 I-222: 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



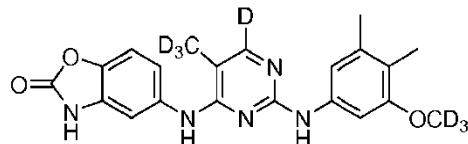
50 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,96 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,37 - 7,13 (m, 3H), 6,88 (ddd, $J= 7,6$, 6,5, 2,0 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H); MS (ES) 403 (M+H), 401 (M-H).

I-223: 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



MS (ES) 396 (M+H), 394 (M-H).

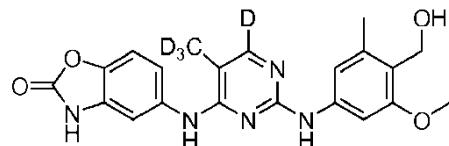
- 5 I-224: 5-(2-(3-trideuterometoxi-4,5-dimethylfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



- 10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 1,97 (s, 6H); MS (ES) 399 (M+H), 397 (M-H).

I-225: 5-(2-(4-(hidroximetil)-3-metoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

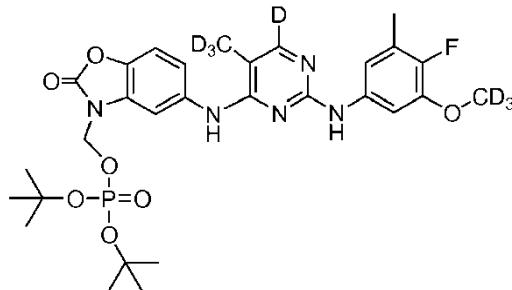
15



^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,26 - 7,02 (m, 3H), 4,37 (s, 2H), 4,31 (s a, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); MS (ES) 412 (M+H), 410 (M-H).

20

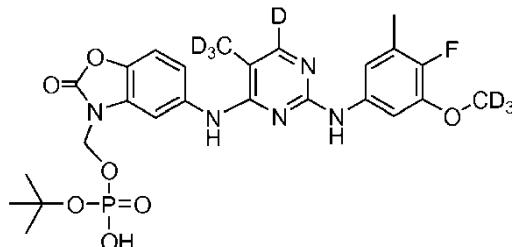
I-226: fosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil-di-terc-butilo



25

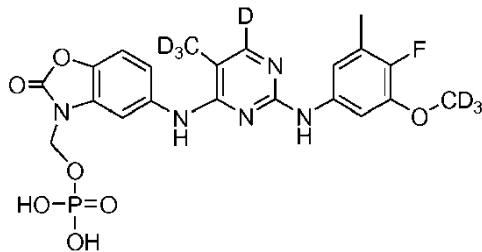
^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,11 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,58 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,78 (d, *J*= 9,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,40 (s, 18H); MS (ES) 625 (M+H), 623 (M-H).

30 I-227: hidrogenofosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil-terc-butilo



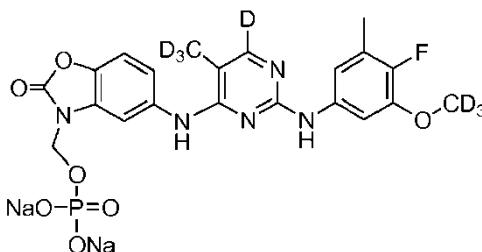
35 MS (ES) 569 (M+H), 567 (M-H).

I-228: dihidrogenofosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo



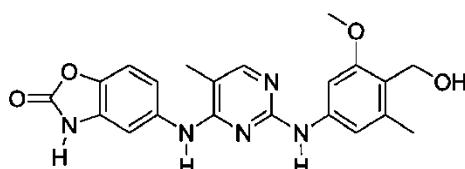
5 MS (ES) 513 (M+H), 511 (M-H).

I-229: (5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato de disodio



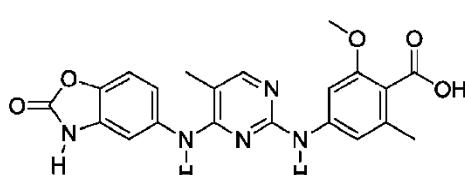
10 ^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,82 (s, 3H); MS (ES) 513 (M+H), 511 (M-H).

15 I-230: alcohol 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbencílico



20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,36 (m, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). LCMS (m/z): 408,4 (MH $^+$).

25 I-231: ácido 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbenzoico



30 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,71 (s a, 1H), 11,71 (s, 1H), 9,74 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,27 (s, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). LCMS (m/z): 422,2 (MH $^+$).

II-1: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-2: sal diformiato de 5-(5-fluoro-2-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-3: sal diformiato de 5-(5-fluoro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-4: sal formiato de (Z)-5-(5-fluoro-2-(2-metil-1-oxo-1,2,3,6-tetrahidrobenzo[c]azocin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

5 II-5: sal formiato de 5-(5-fluoro-2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-6: sal trifluoroacetato de 5-(2-(naftalen-2-ilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

10 II-7: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(naftalen-2-ilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 10,29 - 10,14 (m, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 - 7,83 (m, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,68 - 7,56 (m, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 4H), 7,25 - 6,99 (m, 1H), 3,85 (s, 3H) ppm; MS (ES) 428 (M+H $^+$).

15 II-8: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-6-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,50 (a, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 2,10 (s, 3H); CL-EM: pureza: 88,61%; MS (m/e): 390,40 (MH $^+$).

20 II-9: N2-(1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,42 (a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,07 (s, 3H); CL-EM: pureza: 97,34%; MS (m/e): 376,30 (MH $^+$).

25 II-10: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,04 (a, 1H), 8,98 (a, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,13 (s, 3H); CL-EM: pureza: 81,74%; MS (m/e): 390,19 (MH $^+$).

30 II-11: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-6-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,34 (a, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,09 (s, 3H); CL-EM: pureza: 100%; MS (m/e): 389,21 (MH $^+$).

35 II-12: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-7-metilisobenzofuran-4-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,60 (s, 1H), 9,73 (a, 1H), 9,53 (a, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); CL-EM: pureza: 90,64%; MS (m/e): 404,26 (MH $^+$).

40 II-13: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-4-metilisobenzofuran-6-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H), 9,96 (a, 1H), 9,37 (a, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); CL-EM: pureza: 97,52%; MS (m/e): 404,29 (MH $^+$).

45 II-14: N2-(4,5-dimetilpiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); CL-EM: pureza: 96,43%; MS (m/e): 363,38 (MH $^+$).

50 II-15: N2-(4,6-dimetilpiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,79 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); CL-EM: pureza: 95,84%; MS (m/e): 363,39 (MH $^+$).

55 II-16: N2-(5-ciano-6-metilpiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,01 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 2,17 (s, 3H); CL-EM: pureza: 86,13%; MS (m/e): 374,36 (MH $^+$).

60 II-17: N2-(2-metoxipiridin-4-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 10,16 (a, 1H), 9,11 (a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,31-7,10 (m, 5H), 3,72 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); CL-EM: pureza: 97,39%; MS (m/e): 365,35 (MH $^+$).

65 II-18: 5-metil-N2-(2-metilpiridin-4-il)-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,67 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (a, 1H), 7,71 (a, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); CL-EM: pureza: 98,95%; MS (m/e): 349,35 (MH $^+$).

II-19: N2-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,69 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (a, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,15 (s, 3H); CL-EM: pureza: 99,04%; MS (m/e): 363,37 (MH $^+$).

II-20: N2-(6-metoxipiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); CL-EM: pureza: 90,96%; MS (m/e): 365,34 (MH $^+$).

5 II-21: N2-(5,6-dimetilpiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,80 (s, 1H), 11,14 (a, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); CL-EM: pureza: 98,29%; MS (m/e): 363,35 (MH $^+$).

10 II-22: N2-(5-ciano-4-metilpiridin-2-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,73 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,53 (a, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); CL-EM: pureza: 78,01%; MS (m/e): 374,32 (MH $^+$).

15 II-23: sal formiato de 5-(5-fluoro-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

II-24: sal formiato de 5-(5-fluoro-2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

20 II-25: sal formiato de 7-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-benz[b][1,4]oxazina-3(4H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 3H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H); LCMS (m/z): 409 (MH $^+$).

25 II-26: sal trifluoroacetato de 6-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H); LCMS (m/z): 407 (MH $^+$).

30 II-27: sal trifluoroacetato de 7-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 - 7,30 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 2H, superpuesto con el pico DMSO), 2,08 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,98 (dd, J = 13,5, 6,7 Hz, 2H); LCMS (m/z): 421 (MH $^+$).

35 II-28: sal trifluoroacetato de 7-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1-metil-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,64 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,40 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,93 (dd, J = 13,5, 7,1 Hz, 2H); LCMS (m/z): 435 (MH $^+$).

40 II-29: sal difluoroacetato de 5-(5-metil-2-(2-morfolinopiridin-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s a, 2H), 7,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,66 - 3,63 (m, 4H), 3,25 - 3,22 (m, 4H), 2,20 (s, 3H); LRMS (M $^+$)/m/z 419,98.

45 II-30: sal difluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-morfolinopiridin-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,71 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,66 (m, 4H), 3,32 - 3,30 (m, 4H); LRMS (M $^+$)/m/z 423,96.

50 II-31: Sal difluoroacetato de 5-(5-metil-2-(piridin-4-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 11,75 (s a, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,46 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 7,38 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H); LRMS (M $^+$)/m/z 335,03.

Ejemplo 6: Sal de ácido xinafoico

55 Ejemplo de preparación: El ejemplo siguiente ilustra la preparación de una sal de xinafoato de una 2,4-pirimidindiamina descrita en el presente documento. Una suspensión de 2,4-pirimidindiamina tal como se describe en este documento (1 equiv.) en un disolvente cetónico (aproximadamente 20 ml de disolvente/g de 2,4-pirimidindiamina, por ejemplo, MEK), se calienta entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 60 °C. Se añade agua (aproximadamente 1 ml de agua/g de 2,4-pirimidindiamina), dando como resultado una solución. La solución se puede pasar a través de un filtro para su clarificación si es necesario. La solución se mantiene entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 60 °C entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 1,5 h. Se añade una solución homogénea de ácido 1-hidroxi-2-naftoico (1,1 equiv.) en un disolvente de cetona (aproximadamente 4 ml de disolvente/g de ácido naftoico, por ejemplo, MEK), lo que da como resultado la precipitación de un sólido después de entre aproximadamente 5 minutos y 15 minutos. La reacción se enfriá a temperatura ambiente, se agita entre aproximadamente 15 h y aproximadamente 20 h, y después se enfriá a entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 10 °C entre

aproximadamente 1 h y aproximadamente 2 h. A continuación, la sal de ácido xinafoico precipitada se filtra y se recoge. El sólido filtrado se lava, por ejemplo, dos veces con un disolvente cetónico (aproximadamente 2 ml/g, por ejemplo, MEK) y se seca a presión reducida a entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 60 °C, entre aproximadamente 10 h y aproximadamente 20 h. La sal de ácido xinafoico se procesa en consecuencia, por ejemplo, se microniza y se formula tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, en una formulación para administración por inhalación. En una forma de realización particular, el compuesto I-217 es la 2,4-pirimidindiamina utilizada en el presente ejemplo.

Ejemplo 7: Ensayo de expresión de CD23 en células B Ramos estimuladas por IL-4

Las células B estimuladas con la citocina interleucina-4 (IL-4) activan la ruta de JAK/Stat a través de la fosforilación de las cinasas de la familia JAK, JAK-1 y JAK-3, que a su vez fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-6. Uno de los genes regulados al alza mediante Stat-6 activado es el receptor de IgE de baja afinidad, CD23. Para estudiar el efecto de los inhibidores sobre las cinasas de la familia JAK, se estimularon células B Ramos humanas con IL-4 humana y se midió la expresión en superficie de CD23.

La línea de células B Ramos se adquirió de ATCC (Nº de catálogo de ATCC CRL-1596). Se cultivaron las células en RPMI 1640 (Cellgro, MediaTech, Inc., Herndon, VA, Nº de cat. 10-040-CM) con FBS al 10%, se inactivaron por calor (JRH Biosciences, Inc, Lenexa, Kansas, Nº de cat. 12106-500M) según el protocolo de propagación de ATCC. Se mantuvieron las células a una densidad de $3,5 \times 10^5$. El día antes del experimento, se diluyeron las células B Ramos hasta $3,5 \times 10^5$ células/ml para garantizar que estuvieran en una fase de crecimiento logarítmico.

Se centrifugaron las células y se suspendieron en RPMI con suero al 5%. Se usaron 5×10^4 células por punto en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos. Se preincubaron las células con compuesto o control de vehículo de DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Nº de cat. D2650) durante 1 hora en una incubadora a 37 °C. Después se estimularon las células con IL-4 (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, Nº de cat. 200-04) para una concentración final de 50 unidades/ml durante 20-24 horas. Después se centrifugaron las células y se tiñeron con anticuerpo anti-CD23-PE (BD Pharmingen, San Diego, CA, Nº de cat. 555711) y se analizaron mediante FACS. Se realizó la detección usando un citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido de Becton Dickinson Biosciences de San José, California. Las IC_{50} calculadas basándose en los resultados de este ensayo se proporcionan en la tabla IX.

Ejemplo 8: Ensayo de proliferación de células T primarias humanas estimulada mediante IL-2

Las células T humanas primarias derivadas de sangre periférica y activadas previamente a través de la estimulación del receptor de células T y CD28 proliferan *in vitro* en respuesta a la citocina interleucina-2 (IL-2). Esta respuesta proliferativa depende de la activación de la tirosina cinasas JAK-1 y JAK-3, que fosforilan y activan el factor de transcripción Stat-5.

Se prepararon células T primarias humanas de la forma siguiente. Se obtuvo sangre completa de un voluntario sano, se mezcló 1:1 con PBS, se estratificó sobre Ficoll Hipaque (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Nº de catálogo 17-1440-03) a una relación 2:1 de sangre/PBS:ficoll y se centrifugó durante 30 min a 4 °C a 1750 rpm. Se recuperaron los linfocitos en la interfaz de suero:ficoll y se lavaron dos veces con 5 volúmenes de PBS. Se resuspendieron las células en medio de Yssel (Gemini Bioproducts, Woodland, CA, Nº de catálogo 400-103) que contenía 40 U/ml de IL2 recombinante (R and D Systems, Minneapolis, MN, Nº de catálogo 202-IL (20 µg)) y se sembraron en un matraz recubierto previamente con 1 µg/ml de anticuerpo anti-CD3 (BD Pharmingen, San Diego, CA, Nº de catálogo 555336) y 5 µg/ml de anticuerpo anti-CD28 (Immunotech, Beckman Coulter de Brea California, Nº de catálogo IM1376). Se estimularon las células T primarias durante 3-4 días, después se transfirieron a un matraz nuevo y se mantuvieron en RPMI con FBS al 10% y 40 U/ml de IL-2.

El día antes de la preparación del ensayo, las células T primarias se centrifugaron y se resuspendieron en medio RPMI nuevo con FBS al 10% pero sin IL-2 y se privaron de alimento durante la noche. Para el ensayo, se centrifugaron las células T primarias y se resuspendieron en medio de Yssel a 2×10^6 células/ml. Se añadieron 50 µl de suspensión de células que contenía 80 U/ml de IL-2 a cada pocillo de una placa negra de fondo plano de 96 pocillos. Para el control no estimulado, se omitió la IL-2 de la última columna de la placa. Se diluyeron en serie los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO, puro al 99,7 %, cultivo celular sometido a ensayo, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Nº de catálogo D2650) desde 5 mM en diluciones de 3 veces y después se diluyeron 1:250 en medio de Yssel. Se añadieron 50 µl de 2X compuesto por pocillo por duplicado y se permitió que las células proliferaran durante 72 horas a 37 °C.

Se midió la proliferación usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega), que determina el número de células viable en cultivo basándose en la cuantificación del ATP presente, como indicador de las células metabólicamente activas. Se descongeló el sustrato y se permitió que llegara a temperatura ambiente. Tras mezclar el reactivo Cell Titer-Glo y diluyente entre sí, se añadieron 100 µl a cada pocillo. Se mezclaron las placas en un agitador orbital durante dos minutos para inducir la lisis y se incubaron a temperatura ambiente durante diez minutos adicionales para permitir que se equilibrase la señal. Se realizó la detección usando un contador de múltiples etiquetas Wallac Victor2 1420 adquirido de Perkin Elmer, Shelton, CT.

Ejemplo 9: Ensayo de expresión de ICAM1 en células epiteliales A549 estimuladas mediante IFN γ

Las células epiteliales de pulmón, A549, regulan al alza la expresión en superficie de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una diversidad de estímulos diferentes. Por lo tanto, usando la expresión de ICAM-1 como lectura, pueden evaluarse los efectos del compuesto sobre diferentes rutas de señalización en el mismo tipo celular. IFN γ regula al alza ICAM-1 a través de la activación de la ruta de JAK/Stat. En este ejemplo, se evaluó la regulación al alza de ICAM-1 mediante IFN γ .

- 5 La línea celular de carcinoma epitelial de pulmón A549 se origina a partir de la Colección Estadounidense de Cultivos 10 Tipo. El cultivo de rutina se realizó con medio F12K (Mediatech Inc., Lenexa, KS, Nº de cat. 10-025-CV) con suero bovino fetal al 10%, 100 U.I. de penicilina y 100 ng/ml de estreptomicina (medio F12k completo). Se incubaron las células en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% a 37 °C. Antes de su uso en el ensayo, se lavaron las células A549 con PBS y se sometieron a tripsinización (Mediatech Inc., Nº de cat. 25-052-Cl) para despegar las células. Se neutralizó la suspensión de células con tripsina con medio F12K completo y se centrifugó para sedimentar las células. 15 Se resuspendió el sedimento de células en medio F12K completo a una concentración de 2,0 x 10⁵/ml. Se sembraron las células en una cantidad de 20.000 por pocillo, volumen total de 100 μ l, en una placa de cultivo celular de fondo plano y se permitió que se adhirieran durante la noche.
- 20 El día dos, se preincubaron las células A549 con compuesto de ensayo o DMSO (control) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Nº de catálogo D2650) durante 1 hora. Después se estimularon las células con IFN γ (75 ng/ml) (Peprotech Inc., Rocky Hill, NJ, Nº de cat. 300-02) y se permitió que se incubaran durante 24 horas. El intervalo de dosis del compuesto de ensayo final fue de 30 μ M a 14 μ M en 200 μ l de medio F12K que contenía FBS al 5%, DMSO al 0,3%.
- 25 El día tres, se retiró el medio celular y se lavaron las células con 200 μ l de PBS (solución salina tamponada con fosfato). Se sometió a tripsinización cada pocillo para disociar las células, después se neutralizó mediante la adición de 200 μ l de medio F12K completo. Se sedimentaron las células y se tiñeron con un anticuerpo de ratón anti-ICAM-1 humana conjugado con APC (CD54) (BD Pharmingen, San Diego, CA, Nº de catálogo 559771) durante 20 minutos a 4 °C. Se lavaron las células con tampón de FACS helado (PBS + FBS al 2%) y se analizó la expresión de ICAM-1 en 30 superficie mediante citometría de flujo. Se realizó la detección usando un citómetro de flujo BD LSR I System, adquirido de BD Biosciences de San José, California. Se separaron los eventos por dispersión viva y se calculó la media geométrica (programa informático CellQuest versión 3.3 de Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Se representaron gráficamente las medias geométricas frente a la concentración de compuesto para generar una curva de respuesta a la dosis.

Ejemplo 10: Ensayo de expresión de ICAM1 en células mieloides U937 estimuladas mediante IFN γ

Las células monocíticas humanas U937 regulan al alza la expresión en superficie de ICAM-1 (CD54) en respuesta a una diversidad de estímulos diferentes. Por lo tanto, usando la expresión de ICAM-1 como lectura, pueden evaluarse los efectos del compuesto sobre diferentes rutas de señalización en el mismo tipo celular. IFN γ regula al alza ICAM-1 a través de la activación de la ruta de JAK/Stat. En este ejemplo, se evaluó la regulación al alza de ICAM-1 mediante IFN γ .

- 40 Se obtuvo la línea de células monocíticas humanas U937 de la ATCC de Rockville Mariland, número de catálogo CRL-1593.2 y se cultivó en medio RPM1-1640 que contenía FCS al 10% (v/v). Se hicieron crecer las células U937 en RPMI al 10%. 45 Después se plaquearon las células a una concentración de 100.000 células por 160 μ l en placas de fondo plano de 96 pocillos. Después se diluyeron los compuestos de ensayo de la forma siguiente: se diluyó el compuesto de ensayo 10 mM 1:5 en DMSO (3 μ l de compuesto de ensayo 10 mM en 12 μ l de DMSO), seguido de una dilución en serie 1:3 del compuesto de ensayo en DMSO (6 μ l de compuesto de ensayo diluido en serie en 12 μ l de DMSO para dar diluciones de 3 veces). A continuación, se transfirieron 4 μ l de compuesto de ensayo a 76 μ l de RPMI al 10% dando como resultado una disolución 10X (compuesto de ensayo 100 μ M, DMSO al 5%). Para los pocillos de control, se diluyeron 4 μ l de DMSO en 76 ml de RPMI al 10%. Se realizó el ensayo por duplicado con 8 puntos (8 concentraciones de dilución 3 veces desde 10 μ M) y con 4 pocillos de DMSO solo (pocillos de control) en condiciones simuladas y 4 pocillos de DMSO solo en condiciones no estimuladas.
- 55 Se mezcló la placa con compuesto diluido 2X usando un dispositivo multimek (Beckman Coulter de Brea, California) y después se transfirieron 20 μ l de los compuestos diluidos a la placa de 96 pocillos que contenía 160 μ l de células, que se mezclaron a continuación de nuevo dos veces a velocidades bajas. Después se preincubaron las células y los compuestos durante 30 minutos a 37 °C con CO₂ al 5%.
- 60 Se realizó la mezcla de estimulación 10X preparando una disolución 100 ng/ml de IFN γ humano en RPMI al 10%. A continuación, se estimularon las células y el compuesto con 20 μ l de mezcla de estimulación de IFN γ para dar una concentración final de IFN γ 10 ng/ml, compuesto de ensayo 10 μ M y DMSO al 0,5%. Se mantuvieron las células en condiciones para la estimulación durante 18-24 horas a 37 °C con CO₂ al 5%.

Se transfirieron las células a una placa de fondo redondo de 96 pocillos para la tinción y después se mantuvieron en hielo durante la duración del procedimiento de tinción. Se centrifugaron las células a 1000 rpm durante 5 minutos a 4 °C, tras lo cual se retiró el sobrenadante. Tras retirar el sobrenadante, se añadió 1 µl de anticuerpo de ratón anti-ICAM-1 humana conjugado con APC por 100 µl de tampón de FACS. Después se incubaron las células en hielo en la oscuridad durante 30 minutos. Tras la incubación, se añadieron 150 µl de tampón de FACS y se centrifugaron las células a 1000 rpm durante 5 minutos a 4 °C, tras lo cual se retiró el sobrenadante. Después de retirar el sobrenadante, se añadieron 200 µl de tampón de FACS y se resuspendieron las células. Tras la suspensión, se centrifugaron las células a 1000 rpm durante 5 min a 4 °C. A continuación, se retiró el sobrenadante antes de la resuspensión de las células en 150 µl tampón de FACS.

Se realizó la detección usando un citómetro BD LSR I System, adquirido de BD Biosciences de San José, California. Se separaron las células vivas por dispersión viva y se midió la media geométrica de ICAM-APC (programa informático CellQuest versión 3.3 de Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Se analizó tanto el % de células vivas como la expresión de ICAM-1. Se llevaron a cabo los ensayos para los compuestos de ensayo en paralelo con un compuesto de control de actividad conocida. La CE₅₀ para el compuesto de control es normalmente de 40-100 nM.

Ejemplo 11: Ensayos de cinasa por polarización de fluorescencia de JAK1, JAK2 y JAK3

Este ensayo puede utilizarse para determinar la potencia de un compuesto descrito en el presente documento frente a determinadas cinasas JAK y la selectividad de un compuesto descrito en el presente documento en la inhibición de determinada actividad de cinasa JAK *in vitro*.

Reactivos y tampones

- 25 Kit de tirosina cinasa, Green (Invitrogen, Nº de cat. P2837)
- Gamma-globulina bovina (BGG) acetilada (Invitrogen, Nº de cat. P2255)
- JAK1 activa (Carna Biosciences)
- 30 JAK2 activa (Carna Biosciences)
- JAK3 activa (Carna Biosciences)
- 35 Péptido TK2 (Biotina-EGPWLEEEEAYGWMDF-CONH₂) (síntesis a medida de SynPep)

Procedimientos

40 Se diluyeron en serie los compuestos de ensayo en DMSO partiendo de 500x la concentración final deseada y después se diluyeron hasta DMSO al 1% en tampón cinasa (HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 Mm, MnCl₂ 2 mM, DTT 1 mM, 0,1 mg/ml de BGG acetilada). Se mezcló el compuesto de ensayo en DMSO al 1% (DMSO al 0,2% final) 1:5 con ATP y sustrato en tampón de cinasa a temperatura ambiente.

45 Se realizaron las reacciones de cinasa en un volumen final de 20 µl que contenía el sustrato peptídico y ATP y se comenzaron mediante la adición de cinasa en tampón de cinasa. Se permitió que las reacciones se desarrollaran a temperatura ambiente. El sustrato final, las concentraciones de ATP y enzima y los tiempos de reacción para los diferentes ensayos de cinasa se enumeran en la tabla III.

Tabla III
Sustrato final, concentraciones de ATP, enzima y tiempos de reacción

Enzima	Cantidad de enzima por reacción	Sustrato	Concentración de sustrato	Concentración de ATP	Tiempo de ensayo
JAK1	20 ng	TK2	10 µM	5 µM	20 min
JAK2	0,3 ng	TK2	10 µM	5 µM	20 min
JAK3	2 ng	TK2	10 µM	5 µM	20 min

50 Se detuvieron las reacciones añadiendo 20 µl de mezcla de extinción PTK que contenía EDTA/anticuerpo anti-fosfotirosina (final 1X)/trazador de fosfopéptido fluorescente (final 0,5X) diluido en tampón de dilución FP según las instrucciones del fabricante (Invitrogen). Se incubaron las placas durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente y después se leyeron en un lector de placas de polarización de fluorescencia Polarion (Tecan).

5 Se convirtieron los datos en cantidad de fosfopéptido presente usando una curva de calibración generada por competencia con el competidor de fosfopéptido proporcionado en el kit de ensayo de tirosina cinasa, Green (Invitrogen). Para la determinación de la IC_{50} , se sometieron a ensayo los compuestos en once concentraciones por duplicado y se realizó el ajuste de la curva mediante análisis de regresión no lineal usando Matlab versión 6.5 (MathWorks, Inc., Natick, MA, Estados Unidos).

Ejemplo 12: Ensayos de proliferación celular dependiente de JAK2 constitutivamente activa

10 Se ha descrito una mutación en el dominio pseudocinasa JH2 de JAK2 (JAK2 V617F) en trastornos mieloproliferativos crónicos, así como en un subconjunto de líneas celulares de leucemia mieloide aguda (AML). La mutación del dominio JH2 regulador negativo y JH2 desregula la cinasa permitiéndola asociarse constitutivamente con el receptor de EPO y llegar a activarse. Las células UKE-1, derivadas de un paciente con AML, expresan JAK2 V617F que dirige su proliferación. Se modificó por ingeniería genética la línea celular mieloide BaF3 dependiente de IL-3 para que expresara JAK2 V617F permitiéndola proliferar de una manera independiente de IL-3. El efecto de los inhibidores de JAK sobre la proliferación de estas líneas celulares puede usarse para evaluar la actividad celular de los compuestos frente a JAK2.

15 Reactivos y tampones

20 Dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich, Nº de cat. D2650) (Control)

25 DMEM de Iscove, Nº de catálogo de ATCC 30-2005

30 HEPES 1 M, Nº de catálogo de Cellgro 25-060-CI (100 ml)

35 Piruvato de sodio 100 mM, Nº de catálogo de Cellgro 25-000-CI (100 ml)

40 Penicilina/estreptomicina, 10000 U/ml cada uno, Nº de catálogo de Cellgro 30-002-CI (100 ml)

45 RPMI 1640 (Cellgro, Nº de cat. 10-040-CM)

50 Suero bovino fetal (JRH, Nº de cat. 12106-500M)

55 Suero de caballo donante, Nº de catálogo de Hyclone SH30074,02 (100 ml)

60 Solución de hidrocortisona 50 μ M, Nº de catálogo de Sigma H6909-10ml (10 ml)

65 Condiciones de cultivo

70 Se mantuvieron células BaF3 V617F y se plaquearon en RPMI con FBS al 10%. La densidad del plaqueo para estas células fue de 1×10^5 células/ml.

75 Se mantuvieron UKE-1 y se plaquearon en DMEM de Iscove que contenía FBS al 10 %, suero de caballo al 10%, penicilina/estreptomicina al 1% e hidrocortisona 1 μ M. La densidad del plaqueo para estas células fue de $0,4 \times 10^6$ células/ml.

80 Procedimientos

85 Se suspendieron las células en un medio correspondiente a una densidad celular requerida (véase anteriormente). Se añadieron 100 μ l de suspensión celular a cada pocillo de una placa blanca de fondo plano de 96 pocillos. Se diluyó en serie el compuesto en DMSO desde 5 mM en diluciones de tres veces y después se diluyó 1:250 en el medio RPMI 1640 que contenía FBS al 5% y pen/estrep. Se añadieron 100 μ l de la disolución de compuesto 2X resultante por pocillo por duplicado y se permitió que las células proliferaran durante 72 horas a 37 °C.

85 Se midió la proliferación usando Cell Titer-Glo. Se descongeló el sustrato y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente. Tras retirar 100 μ l superiores de medio de cada pocillo, se añadieron 100 μ l del reactivo Cell Titer-Glo premezclado a cada pocillo. Se mezclaron las placas en un agitador orbital durante tres minutos para inducir la lisis y se incubaron a temperatura ambiente durante cinco minutos adicionales para permitir que se equilibrara la señal. Se leyó la luminiscencia en el lector de placas Wallac.

90 Los resultados de la capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para inhibir la actividad de JAK3, cuando se sometieron a ensayo en las condiciones descritas en el ejemplo 3 anteriormente, se muestran en la tabla IV a continuación. Las designaciones de compuestos en la tabla IV concuerdan con las de las tablas I - II anteriores. En la tabla IV, la actividad se indica mediante los intervalos siguientes: "A" representa compuestos que tienen una $IC_{50} < 0,5 \mu$ M; "B" representa compuestos que tienen una $IC_{50} \geq 0,5 \mu$ M y < 5 μ M; "C" representa compuestos que tienen una $IC_{50} \geq 5 \mu$ M y < 10 μ M; y "D" representa compuestos que tienen actividad $\geq 10 \mu$ M. Un espacio en blanco en la tabla IV indica que el compuesto no se analizó en el ensayo del ejemplo 3.

Tabla IV	
I-1	A
I-2	A
I-3	B
I-4	A
I-5	A
I-6	D
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	A
I-12	A
I-13	B
I-14	A
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	B
I-21	A
I-22	A
I-23	B
I-24	A
I-25	A
I-26	B
I-27	A
I-28	A
I-29	A
I-30	A
I-31	A
I-32	A
I-33	A
I-34	A
I-35	A
I-36	A
I-37	D

Tabla IV	
I-38	A
I-39	D
I-40	A
I-41	C
I-42	D
I-43	D
I-44	D
I-45	D
I-46	A
I-47	D
I-48	D
I-49	D
I-50	A
I-51	A
I-52	A
I-53	A
I-54	D
I-55	D
I-56	D
I-57	D
I-58	D
I-59	D
I-60	D
I-61	A
I-62	B
I-63	A
I-64	A
I-65	A
I-66	A
I-67	A
I-68	A
I-69	A
I-70	A
I-71	A
I-72	A
I-73	A
I-74	C

Tabla IV	
I-75	A
I-76	A
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	B
I-81	B
I-82	A
I-83	A
I-84	A
I-85	A
I-86	A
I-87	A
I-88	D
I-89	B
I-90	B
I-91	B
I-92	B
I-93	B
I-94	C
I-95	C
I-96	B
I-97	B
I-98	C
I-99	D
I-100	B
I-101	A
I-102	A
I-103	A
I-104	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-111	A

Tabla IV	
I-112	A
I-113	A
I-114	A
I-115	B
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	C
I-120	A
I-121	A
I-122	B
I-123	C
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	A
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-132	A
I-133	C
I-134	D
I-135	A
I-136	B
I-137	A
I-138	A
I-139	D
I-140	B
I-141	A
I-142	A
I-143	A
I-144	A
I-145	B
I-146	A
I-147	A
I-148	C

Tabla IV	
I-149	A
I-150	A
I-151	A
I-152	C
I-153	A
I-154	A
I-155	B
I-156	A
I-157	A
I-158	A
I-159	A
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	A
I-164	A
I-165	A
I-166	A
I-167	A
I-168	A
I-169	A
I-170	A
I-171	A
I-172	A
I-173	A
I-174	A
I-175	A
I-176	D
I-177	D
I-178	A
I-179	D
I-180	A
I-181	A
I-182	A

Tabla IV	
I-183	A
I-184	A
I-185	A
I-186	A
I-187	A
I-188	A
I-189	A
I-190	B
I-191	A
I-192	B
I-193	B
I-194	B
I-195	A
I-196	A
I-197	A
I-198	A
I-199	A
I-200	B
I-201	B
I-202	B
I-203	A
I-204	A
I-205	A
I-206	A
I-207	D
I-208	A
I-209	A
I-210	A
I-211	A
I-212	A
I-213	A
I-214	D
I-215	A
I-216	

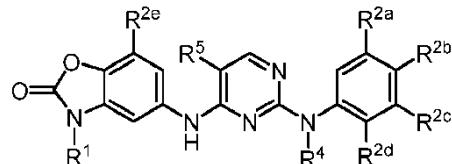
Tabla IV	
I-217	A
II-1	A
II-2	A
II-3	A
II-4	A
II-5	A
II-6	D
II-7	D
II-8	A
II-9	A
II-10	A
II-11	A
II-12	A
II-13	A
II-14	D
II-15	B
II-16	D
II-17	A
II-18	A
II-19	A
II-20	A
II-21	B
II-22	B
II-23	A
II-25	A
II-26	A
II-27	A
II-28	A

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle para facilitar la comprensión, las formas de realización descritas deben considerarse ilustrativas y no limitantes. Será evidente para una persona no especializada en la técnica que se pueden poner en práctica determinados cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula IA:

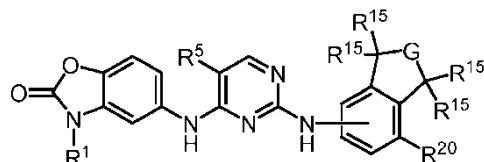


IA

5

o sal del mismo, en la que se aplica uno de (a) a (l):

- (a) R^{2a} es H; R^{2b} es -alquilo C₁₋₃; R^{2c} es -Oalquilo C₁₋₃; y R^{2d} es F;
- (b) R^{2a} es H; R^{2b} es -Oalquilo C₁₋₃; R^{2c} es -Oalquilo C₁₋₃; y R^{2d} es H o F;
- (c) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son CH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es F; y R^{2d} es F;
- (d) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son CH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es -OCH₃; y R^{2d} es F;
- (e) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son -OCH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es F; y R^{2d} es H o F;
- (f) dos de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} son -OCH₃; el otro de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es CH₃; y R^{2d} es F;
- (g) uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es CH₃; uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es -OCH₃; y uno de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} es F; y R^{2d} es F;
- (h) R^{2a} es H; R^{2b} es CH₃; R^{2c} es -OCH₃; y R^{2d} es F;
- (i) R^{2a} es H; R^{2b} es -OCH₃; R^{2c} es -OCH₃; y R^{2d} es F;
- (j) el compuesto tiene la fórmula estructural IC:



IC

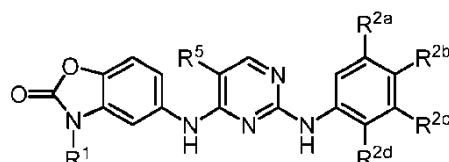
30

en el que, en la fórmula IC:

R¹ es H o R⁵⁰; R⁵ es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a; R²⁰ es H o alquilo C₁₋₆; cada R¹⁵ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, o dos de R¹⁵, juntos en el mismo carbono, son oxo; y G es O; o

R¹ es H o R⁵⁰; R⁵ es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a; R²⁰ es H o alquilo C₁₋₆; cada R¹⁵ es independientemente H o alquilo C₁₋₆, y dos de R¹⁵, juntos en el mismo carbono, son oxo; y G es NH;

40 (k) el compuesto tiene la fórmula estructural IB:



IB

45

en el que, en la fórmula IB:

R¹ es H o R⁵⁰;

5 R^{2a} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;

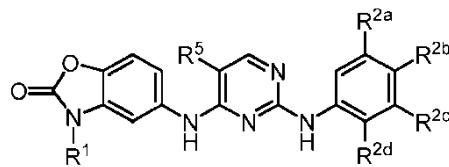
10 R^{2b} es - (CH₂)₁₋₂-OH;

15 R^{2c} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;

20 R^{2d} es H o F; y

25 R^5 es H, halo, -CN, -alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a; o

30 (I) el compuesto tiene la fórmula estructural IB:



IB

35 en el que, en la fórmula IB:

40 R^1 es H o R⁵⁰;

45 R^{2a} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;

50 R^{2b} es H, -alquilo C₁₋₂, -Oalquilo C₁₋₂, -OCF₃, -N(H)alquilo C₁₋₂, -N(alquilo C₁₋₂)₂, halo, -OCF₂H, -OCH₂F, -CF₃, -CN, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -O(CH₂)₂-Oalquilo C₁₋₂ o - (CH₂)₁₋₂-OH;

55 R^{2c} es - (CH₂)₁₋₂-OH;

60 R^{2d} es H o F; y

65 R^5 es H, halo, -CN, -alquilo C₁₋₆, nitro, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a

70 y en el que, en cada uno de (a) a (I) los restos restantes son tal como se definen a continuación

75 R^1 es H, alquilo C₁₋₆, C(O)-alquilo C₁₋₆, CO₂-alquilo C₁₋₆ o R⁵⁰;

80 cada R⁵⁰ es -C(R⁹)₂-A-R¹⁰, en el que A es O o S; cada R⁹ es independientemente para cada aparición H, alquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀ o arilalquilo C₇₋₁₆; o alternativamente, dos R⁹, junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃₋₈ o un heteroalaciclico de 3-8 miembros; R¹⁰ es R^a, -P(O)(OR¹¹)₂, -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂ o -P(O)(N(R¹²)₂)₂; cada R¹¹ es independientemente para cada aparición R^a o un grupo catiónico monovalente; o dos R¹¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfato cíclico de 4-8 miembros; cada R¹² es independientemente para cada aparición R^c o -alquilo C₁₋₃-N(R^c)₂; o dos R¹², cada uno en nitrógenos separados de -P(O)(N(R¹²)₂), junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo bisamida de ácido fosfónico cíclico de 4-8 miembros; o un R¹² junto con R¹¹, del grupo -P(O)(OR¹¹)N(R¹²)₂, junto con los átomos a los que están unidos, forman un grupo fosfonamidato cíclico de 4-8 miembros;

85 R^{2e} es H, R^e, R^b, R^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -OR^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -SR^e sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -N(R^a)R^e en el que R^e está sustituido con uno o más de los mismos o diferentes R^a y/o R^b, -B(OR^a)₂, -B(N(R^c)₂), -(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-R^b, -S-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^b)₂)_m-R^a, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH((CH₂)_mR^b)R^b, -C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -O-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N((C(R^a)₂)_mR^b)₂, -S-(C(R^a)₂)_m-C(O)N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-R^b, -N(R^a)-C(O)-(C(R^a)₂)_m-R^b;

90 cada R^a es independientemente para cada aparición H, deuterio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalaciclico de 3-10 miembros, heteroalacicilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada R^b es independientemente para cada aparición =O, -OR^a, -O-(C(R^a)₂)_m-OR^a, halo-alquiloglioxi C₁₋₃, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^c)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N3, -S(O)R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^c)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^c)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^c)₂, -C(NR^a)-N(R^c)₂, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^c)₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^c)₂, -OC(NH)-N(R^c)₂, -OC(NR^a)-N(R^c)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^c)₂ o -[N(R^a)C(NR^a)]_n-N(R^c)₂;

cada R^c es independientemente para cada aparición R^a o, alternativamente, dos R^c se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heteroalaciclico de 3 a 10 miembros o un heteroarilo de 5-10 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que está opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a y/o R^d;

cada R^d es =O, -OR^a, halo-alquiloglioxi C₁₋₃, alquilo C₁₋₆, =S, -SR^a, =NR^a, =NOR^a, -N(R^a)₂, halo, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N3, -S(O)R^a, -S(O₂)R^a, -SO₃R^a, -S(O)N(R^a)₂, -S(O)₂N(R^a)₂, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OSO₃R^a, -OS(O)₂N(R^a)₂, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -C(O)N(R^a)₂, -C(NR^a)-N(R^a)₂, -C(NOH)-R^a, -C(NOH)-N(R^a)₂, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -OC(NH)-N(R^a)₂, -OC(NR^a)-N(R^a)₂, -[N(R^a)C(O)]_nR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂; haloalquilo C₁₋₆, -S(O)₂-haloalquilo C₁₋₆, -OC(O)R^a, -O(C(R^a)₂)_m-OR^a, -S(C(R^a)₂)_m-OR^a, -N(R^a)-haloalquilo C₁₋₆, -P(O)(OR^a)₂, -N(R^a)-(C(R^a)₂)_m-OR^a, -[N(R^a)C(O)]_nOR^a, -[N(R^a)C(O)]_nN(R^a)₂, -[N(R^a)C(NR^a)]_nN(R^a)₂ o -N(R^a)C(O)haloalquilo C₁₋₆; o dos R^d, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente o totalmente saturado de 3-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a;

cada R^e es independientemente para cada aparición alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquilalquilo C₄₋₁₁, arilo C₆₋₁₀, arilalquilo C₇₋₁₆, heteroalquilo de 2-6 miembros, heteroalaciclico de 3-10 miembros, heteroaliciclico de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-15 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada m es 1, 2 o 3;

cada n es 0, 1, 2 o 3;

o dos de los grupos R^{2a-2d}, tomados junto con el átomo o átomos a los que están unidos, se combinan para formar un anillo monocíclico o bicíclico parcialmente o totalmente saturado de 4-10 miembros, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos y está opcionalmente sustituido con uno o más R^a y/o R^b;

R⁴ es H o alquilo C₁₋₆; y

R⁵ es H, halo, -CN, alquilo C₁₋₆, nitró, -N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -CO₂R^a o -C(O)R^a.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que se aplica una cualquiera de las condiciones (a) a (j).

40 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que se aplica la condición (j).

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R⁵ es H, halo o alquilo C₁₋₆.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que se aplica la condición (h).

45 6. El compuesto de la reivindicación 1, condición (b), en el que R^{2a} es H; R^{2b} es -Oalquilo C₁₋₃; R^{2c} es -Oalquilo C₁₋₃; y R^{2d} es F.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que se aplica la condición (i).

50 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que se aplica la condición (k).

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que se aplica la condición (l).

55 10. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

I-29: sal trifluoroacetato de 5-[2-(2-fluoro-3-metoxi-4-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

60 I-50: 5-[2-(2-fluoro-3,4-dimetoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

I-51: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3,4-dimetoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

65 I-67: 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-68: sal trifluoroacetato de 5-[2-(4-etil-2-fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzoazol-2-ona;

5 I-71: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(4-etil-2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

10 I-101: 5-(2-(3,4-dietoxi-2-fluorofenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

II-8: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

15 II-9: N2-(1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

II-10: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-isobenzofuran-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

II-11: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

20 II-12: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-7-metilisobenzofuran-4-il)-2,4-pirimidindiamina;

II-13: 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(1-oxo-1,3-dihidro-4-metilisobenzofuran-6-il)-2,4-pirimidindiamina.

25 11. El compuesto de la reivindicación 1, que es:

I-129: sal trifluoroacetato de alcohol 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbencílico;

30 I-142: N2-(3,5-dimetil-4-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

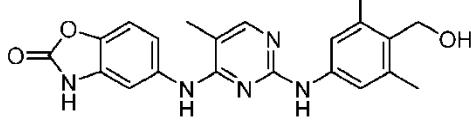
I-147: N2-(3,4-dimetil-5-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

35 I-154: N2-(4-fluoro-3-hidroximetil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

I-225: 5-(2-(4-(hidroximetil)-3-metoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

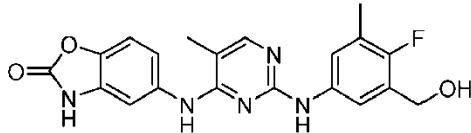
40 I-230: alcohol 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbencílico;

12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura



45 o una sal del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura



50 14. Un compuesto de la reivindicación 11, que es I-142: N2-(3,5-dimetil-4-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina.

55 15. Un compuesto de la reivindicación 11, que es I-147: N2-(3,4-dimetil-5-hidroximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina.

16. Un compuesto de la reivindicación 11, que es I-154: N2-(4-fluoro-3-hidroximetil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina.

17. Un compuesto que es:

- 5 I-1: sal formiato de 5-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metilbenzonitrilo;
- I-2: sal trifluoroacetato de 4-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- I-3: sal trifluoroacetato de 3-(4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 10 I-4: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-5: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,4-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-6: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 I-7: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-8: sal formiato de 5-(5-cloro-2-(3-cloro-5-fluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-9: 5-(5-cloro-2-(4-metil-3-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-10: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 I-11: sal trifluoroacetato de 4-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- I-12: 5-(5-cloro-2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-13: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-difluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 I-14: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-difluorofenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-15: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(4-(trifluorometil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 35 I-16: sal formiato de 5-(5-bromo-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-17: 5-[2-(3-dimetilamino-4-metil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-18: sal trifluoroacetato de 5-[5-etinil-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- 40 I-19: 5-[2-(2-fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-20: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-21: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 45 I-22: sal trifluoroacetato de 5-(5-bromo-2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-23: 5-(2-(2-fluoro-3-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 50 I-24: sal trifluoroacetato de 5-[2-(3-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-25: 5-[2-(4-dimetilamino-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-26: 5-[5-metil-2-(metil-fenil-amino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-27: 5-[2-(4-bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- 55 I-28: 5-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-29: {4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-acetaldehido;
- I-30: 5-[2-(3-eticinil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- 60 I-31: 5-[2-(3-eticinil-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-32: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

- I-33: 5-(5-cloro-2-(3-(dimetilamino)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-34: 5-[2-(3-amino-4-metoxi-fenilamino)-5-metil-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

I-35: sal trifluoroacetato de 5-[5-metil-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;

I-36: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-37: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-38: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-39: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-fenilamino-pirimidin-5-carboxílico;

I-40: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-41: sal trifluoroacetato de 5-(5-nitro-2-(fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-42: sal trifluoroacetato de 5-(5-nitro-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-43: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-44: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4-metilfenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-45: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(dimetilamino)-4-metilfenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-46: 5-(5-metil-2-(3,5-dimetil-4-d₃-metil)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-47: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-5-(trifluorometil)fenilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-48: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(2,4-difluoro-3-metoxi-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-49: sal trifluoroacetato del ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-52: 5-(5-cloro-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

I-53: 5-{2-[2-fluoro-3-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-fenilamino]-5-metil-pirimidin-4-ilamino}-3H-benzooxazol-2-ona;

I-54: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(4-carbamoyl-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-55: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-56: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-4-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-57: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-dimetilamino-4-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

I-58: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidina-5-carboxílico;

I-59: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(3-metoxi-4,5-dimetil-fenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;

- I-60: sal trifluoroacetato de 4-(5-nitro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 5 I-61: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-62: 5-(2-(2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 10 I-63: 5-[5-hidroximetil-2-(3,4,5-trimetil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-64: sal trifluoroacetato de 2,6-dimetil-4-[5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-benzonitrilo;
- 15 I-65: sal trifluoroacetato de 5-[5-metil-2-(3-vinil-fenilamino)-pirimidin-4-ilamino]-3H-benzooxazol-2-ona;
- I-66: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3-(2-metoxietoxi)-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-69: sal trifluoroacetato de 4-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2,6-dimetilbenzonitrilo;
- I-70: 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2,6-dimetilbenzonitrilo;
- 25 I-72: sal trifluoroacetato de 2-fluoro-3-(5-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzonitrilo;
- I-73: sal trifluoroacetato de 3-(5-cloro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-fluorobenzonitrilo;
- 30 I-74: sal trifluoroacetato de 2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-5-carboxilato de metilo;
- I-75: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-4-metoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 35 I-76: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-4-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-77: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietoxi)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 I-78: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(2-fluoro-3,4-bis(2-metoxietoxi)fenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-79: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 45 I-80: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-(hidroximetil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-81: sal trifluoroacetato de 5-(5-(hidroximetil)-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 50 I-82: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(dimetilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-83: sal trifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-(dimetilamino)-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 55 I-84: sal formiato de 5-(2-(3-(dietilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-85: sal formiato de 5-(2-(3-(etilamino)-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 I-86: sal formiato de 5-(5-cloro-2-(3-(dietilamino)-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-87: sal formiato de 5-(5-cloro-2-(3-(etilamino)-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 65 I-88: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

- I-89: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((dimetilamino)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 5 I-90: sal ditrifluoroacetato de 7-((dietilamino)metil)-5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-91: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((pirrolidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 10 I-92: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((piperidin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-93: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((4-metilpiperazin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 I-94: 4-((5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-7-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;
- I-95: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((piperazin-1-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-96: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-((E)-3-cloroprop-1-enil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-97: sal ditrifluoroacetato de 5-(5-((dietilamino)metil)-2-(3,4,5-trimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 I-98: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((pirrolidin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-99: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((piperidin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 I-100: 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-102: 5-(2-(2-fluoro-3,4-d₆-dimetoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 35 I-103: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-etoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-104: sal ditrifluoroacetato de 5-(5-cloro-2-(3-etoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 I-106: sal de ácido metanosulfónico de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-107: sal de ácido bencenosulfónico de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 45 I-108: sal de ácido bencenosulfónico de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-109: sal trifluoroacetato de trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 50 I-110: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-111: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 55 I-112: sal trifluoroacetato de 7-fluoro-5-(5-fluoro-2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-114: sal de ácido sulfúrico de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 I-115: (5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato disódico;
- 65

- I-116: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-hidroxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 5 I-117: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-hidroxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-118: sal (5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metildihidrogenofosfato de calcio;
- 10 I-119: 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxifenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-120: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 I-121: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-122: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-123: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(2-fluoro-5-metoxi-4-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-124: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-cloro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 I-125: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-126: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 I-127: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-128: 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbenzoato de etilo;
- 35 I-130: sal de arginina de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-131: sal de ácido bencenosulfónico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 40 I-132: sal de Tris de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi) metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-133: N4-[3-[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 45 I-134: N4-[3-bis[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]fosfiniloximetil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-5-metil-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-135: sal de ácido pamoico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 50 I-136: sal dipotásica de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- I-137: sal de ácido metanosulfónico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 55 I-138: N2-(3,5-dimetil-4-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-139: N2-ethyl-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;

- I-140: N2-(4-carboxi-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 5 I-141: N2-(4-benciloxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-143: N2-(3,5-dimetil-4-metoximetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 10 I-144: N2-(3,4-dimetil-5-metoxicarbonil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-145: N2-(3-carboxi-4,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 15 I-146: sal de ácido bencenosulfónico de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-148: N2-(4-n-butil-3-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 20 I-149: N2-(4-bromo-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-150: N2-(4-terc-butoxicarbonil-3,5-dimetil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 25 I-151: sal de ácido sulfúrico de N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-152: N2-(3-carboxi-4-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 30 I-153: N2-(4-fluoro-3-metoxicarbonil-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-155: N2-(3-carboxi-4-fluoro-5-metil)fenil-5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-156: sal de ácido clorhídrico de 5-metil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 35 I-157: sal formiato de 5-(2-(4-acetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-158: sal formiato de 5-(2-(4-(1-(ciclopropilamino)etil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 I-159: sal formiato de N-ciclobutil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- I-160: sal formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-propilbenzamida;
- 45 I-161: sal formiato de N-ciclopropil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- I-162: sal formiato de N-etil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)benzamida;
- 50 I-163: sal formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-isopropilbenzamida;
- I-164: sal formiato de N-ciclobutil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-metoxibenzamida;
- 55 I-165: sal formiato de N-ciclopropil-4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-2-(trifluorometil)benzamida;
- I-166: sal formiato de 4-(5-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-ilamino)pirimidin-2-ilamino)-N-fenil-2-(trifluorometil)benzamida;
- 60 I-167: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-metil-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 65

- I-168: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 5 I-169: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-morfolinofenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-170: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(3-fluoro-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 10 I-172: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-173: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-(metilsulfonil)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 I-175: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(3-d₃-metoxi-5-metilfenilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-176: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(trifluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-177: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 I-178: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-179: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 I-180: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-metoxi-3-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-181: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-182: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 I-183: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-184: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4-dimetoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 45 I-185: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenilamino-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-186: sal ditrifluoroacetato de 5-(2-(4-(2-morfolinoetoxi)-3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 50 I-187: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-188: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,4,5-trimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 55 I-189: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-190: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 60 I-191: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 65 I-191: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

- I-192: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 5 I-193: sal trifluoroacetato de 5-(2-(2,4-difluoro-3-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-7-fluorobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-194: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3,5-dimetoxi-4-metilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 10 I-195: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-196: sal formiato de 5-(2-(4-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 15 I-197: sal formiato de 5-(2-(3-(difluorometil)-4-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-198: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(difluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 I-199: sal trifluoroacetato de 5-(2-(3-(fluorometil)-5-metoxifenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-200: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-isopropilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 I-201: sal trifluoroacetato de 5-(2-(4-terc-butilfenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-202: sal trifluoroacetato de 5-(2-(p-tolilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 I-203: 5-(2-(4-metil-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-204: 5-(2-(4-metil-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-205: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 35 I-206: 5-(2-(4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-207: sal formiato de 5-(2-(3-metoxi-4-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 I-208: sal formiato de 5-(2-(4-metoxi-3-(piridin-4-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-209: sal formiato de 5-(2-(4-metoxi-3-(piridin-3-il)fenilamino)-5-fluoropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 45 I-210: 5-fluoro-N2-[3-(1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetil)]fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-211: 5-fluoro-N2-(3-metoxi-5-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 50 I-212: 5-fluoro-N2-(4-metoxi-3-trifluorometil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-213: N2-[3-(ciclopropilaminocarbonilmetoxi)-4-metoxi]fenil-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 55 I-214: 5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-215: N2-(3,5-dimetil-4-fluoro)fenil-5-fluoro-N4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)-2,4-pirimidindiamina;
- I-216: sal de lisina de 5-metil-N4-[3-(fosfonooxi)metil-2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il]-N2-(3,4,5-trimetil)fenil-2,4-pirimidindiamina;
- 60 I-218: 5-(2-(2,4-difluoro-3-etilenoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-219: 5-(2-(2,4-difluoro-3-ispropoxifenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-220: 5-(2-(4-(aminometil)fenilamino)-5-metilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

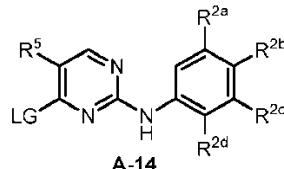
- I-221: 5-(2-(4-fluoro-3-metoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-222: 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-223: 5-(2-(3-metoxi-4,5-dimetilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-224: 5-(2-(3-trideuterometoxi-4,5-dimetilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- I-226: fosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil-di-terc-butilo;
- I-227: hidrogenofosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metil-terc-butilo;
- I-228: dihidrogenofosfato de 5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilo;
- I-229: (5-(2-(4-fluoro-3-trideuterometoxi-5-metilfenilamino)-6-D-5-trideuterometilpirimidin-4-ilamino)-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-il)metilfosfato disódico; o
- I-231: ácido 4-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-2-ilamino)-2-metoxi-6-metilbenzoico;
- 25 18. Un compuesto que es:
- II-1: sal trifluoroacetato de 5-(5-fluoro-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 II-2: sal diformiato de 5-(5-fluoro-2-(7-(pirrolidin-1-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-3: sal diformiato de 5-(5-fluoro-2-(7-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 35 II-4: sal formiato de (Z)-5-(5-fluoro-2-(2-metil-1-oxo-1,2,3,6-tetrahidrobenzo[c]azocin-9-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-5: sal formiato de 5-(5-fluoro-2-(5-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-2-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 II-6: sal trifluoroacetato de 5-(2-(naftalen-2-ilamino)-5-nitropirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-7: sal trifluoroacetato de éster metílico del ácido 2-(naftalen-2-ilamino)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-5-ilamino)-pirimidin-5-carboxílico;
- 45 II-23: sal formiato de 5-(5-fluoro-2-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- II-24: sal formiato de 5-(5-fluoro-2-(2-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[c]azepin-7-ilamino)pirimidin-4-ilamino)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 50 II-25: sal formiato de 7-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-2H-benz[b][1,4]oxazina-3(4H)-ona;
- 55 II-26: sal trifluoroacetato de 6-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;
- 60 II-27: sal trifluoroacetato de 7-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; y
- II-28: sal trifluoroacetato de 7-(4-(2,3-dihidro-2-oxobenzo[d]oxazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-2-ilamino)-4,5-dihidro-1-metil-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona.
- 65 19. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

20. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula IA tal como se define en la reivindicación 1 que comprende:

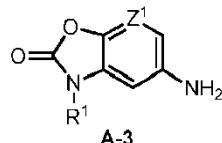
5 (i) hacer reaccionar una guanidina de fórmula A-11 con un 1,3-dielectrófilo para preparar una 4-hidroxi-pirimidin-2-il-amina de fórmula A-13;



(ii) convertir A-13 en una 4-grupo saliente-pirimidin-2-il-amina de fórmula A-14; y



10 (iii) hacer reaccionar la 4-grupo saliente-pirimidin-2-il-amina A-14 con una arilamina o heteroarilamina, A-3;

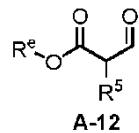


15 en las que:

Z^1 es CH o CR^2 en el que R^2 es tal como se define para R^{2a-e} en la reivindicación 1; y

LG es un halógeno, un arilsulfonato, un alquilsulfonato, un fosfonato, una azida o $-S(O)_{0-2}R^e$.

20 21. El procedimiento de la reivindicación 20, en el que el 1,3-dielectrófilo es un éster de β -aldehído de fórmula A-12:



25 22. Un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, o una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 19, para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria mediada por células T, un rechazo de trasplante de aloinjerto en un receptor de trasplante, una reacción de hipersensibilidad de tipo IV o una enfermedad y/o trastorno del ojo.