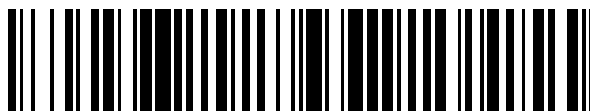


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 958**

51 Int. Cl.:

A01N 43/54 (2006.01)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2007 E 07796782 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2040549**

54 Título: **Moduladores de benzofuro- y benzotienopirimidina del receptor de histamina H₄**

30 Prioridad:

11.07.2006 US 830192 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**CHAVEZ, FRANK;
CURTIS, MICHAEL, P.;
EDWARDS, JAMES, P.;
GOMEZ, LAURENT;
GRICE, CHERYL, A.;
KEARNEY, AARON, M.;
SAVALL, BRAD, M.;
FITZGERALD, ANNE, E.;
LIU, JING y
MANI, NEELAKANDHA, S.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 441 958 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).

Moduladores de benzofuro- y benzotienopirimidina del receptor de histamina H₄**DESCRIPCIÓN**Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de benzofuro- y benzotienopirimidina, composiciones farmacéuticas que los contienen y a procedimientos de uso de los mismos para el tratamiento de estados de enfermedad, trastornos y afecciones mediadas por la actividad de receptores de histamina H₄.

Antecedentes de la invención

El receptor de histamina H₄ (H₄R) es el receptor más recientemente identificado para histamina (para revisiones véanse: Fung-Leung, W.-P. y col., Curr. Opin. Invest. Drugs 2004, 5(11), 1174-1183; de Esch, I.J.P. y col., Trends Pharmacol. Sci. 2005, 26(9), 462-469). El receptor se encuentra en la médula ósea y bazo y se expresa en eosinófilos, basófilos, mastocitos (Liu, C. y col., Mol. Pharmacol. 2001, 59(3), 420-426; Morse, K.L. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 296(3), 1058-1066; Hofstra, C.L. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 305(3), 1212-1221; Lippert, U. y col., J. Invest. Dermatol. 2004, 123(1), 116-123; Voehringer, D. y col., Immunity 2004, 20(3), 267-277), linfocitos T CD8⁺ (Gantner, F. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 303(1), 300-307), células dendríticas y células sinoviales humanas de pacientes con artritis reumatoide (Ikawa, Y. y col., Biol. Pharm. Bull. 2005, 28(10), 2016-2018). Sin embargo, la expresión en neutrófilos y monocitos está menos bien definida (Ling, P. y col., Br. J. Pharmacol. 2004, 142(1), 161-171). La expresión de receptores está al menos en parte controlada por diversos estímulos inflamatorios (Coge, F. y col., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001, 284(2), 301-309; Morse y col., 2001), soportando así que la activación de receptores de H₄ influye en respuestas inflamatorias. Debido a su expresión preferencial en células inmunocompetentes, el receptor de H₄ está estrechamente relacionado con las funciones reguladoras de la histamina durante la respuesta inmunitaria.

Una actividad biológica de la histamina en el contexto de inmunología y enfermedades autoinmunitarias está estrechamente relacionada con la respuesta alérgica y sus efectos perjudiciales, tales como inflamación. Los eventos que provocan la respuesta inflamatoria incluyen estimulación física (que incluye traumatismo), estimulación química, infección e invasión por un cuerpo extraño. La respuesta inflamatoria se caracteriza por dolor, elevada temperatura, rojez, hinchazón, función reducida, o una combinación de éstos.

La desgranulación de mastocito (exocitosis) libera histamina y conduce a una respuesta inflamatoria que puede caracterizarse inicialmente por una roncha o reacción eritematosa inducida por histamina. Una amplia variedad de estímulos inmunológicos (por ejemplo, alérgenos o anticuerpos) y estímulos no inmunológicos (por ejemplo, químicos) pueden producir la activación, reclutamiento y desgranulación de mastocitos. La activación de mastocitos inicia respuestas inflamatorias alérgicas, que a su vez produce el reclutamiento de otras células efectoras que adicionalmente contribuyen a la respuesta inflamatoria. Se ha mostrado que la histamina induce quimiotaxia de mastocitos de ratón (Hofstra y col., 2003). La quimiotaxia no se produce usando mastocitos derivados de ratones inactivados en el receptor de H₄. Además, la respuesta se bloquea por un antagonista específico de H₄, pero no por antagonistas de receptores de H₁, H₂ o H₃ (Hofstra y col., 2003; Thurmond, R.L. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309(1), 404-413). La migración *in vivo* de mastocitos a histamina también se ha investigado y muestra que es dependiente de receptor de H₄ (Thurmond y col., 2004). La migración de mastocitos puede desempeñar una función en rinitis alérgica y alergia si se encuentran aumentos en el número de mastocitos (Kirby, J.G. y col., Am. Rev. Respir. Dis. 1987, 136(2), 379-383; Crimi, E. y col., Am. Rev. Respir. Dis. 1991, 144(6), 1282-1286; Amin, K. y col., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162(6), 2295-2301; Gauvreau, G.M. y col., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 161(5), 1473-1478; Kassel, O. y col., Clin. Exp. Allergy 2001, 31(9), 1432-1440). Además, se sabe que en respuesta a alérgenos hay una redistribución de mastocitos al revestimiento epitelial de la mucosa nasal (Fokkens, W.J. y col., Clin. Exp. Allergy 1992, 22(7), 701-710; Slater, A. y col., J. Laryngol. Otol. 1996, 110, 929-933). Estos resultados muestran que la respuesta quimiotáctica de mastocitos está mediada por receptores de histamina H₄.

Se ha mostrado que los eosinófilos pueden quimiotaxar hacia histamina (O'Reilly, M. y col., J. Recept. Signal Transduction 2002, 22(1-4), 431-448; Buckland, K.F. y col., Br. J. Pharmacol. 2003, 140(6), 1117-1127; Ling y col., 2004). Usando ligandos selectivos para H₄, se ha mostrado que la quimiotaxia inducida por histamina de eosinófilos está mediada por el receptor de H₄ (Buckland y col., 2003; Ling y col., 2004). La expresión en la superficie celular de moléculas de adhesión CD11b/CD18 (LFA-1) y CD54 (ICAM-1) en eosinófilos aumenta después del tratamiento con histamina (Ling y col., 2004). Este aumento se bloquea por antagonistas de receptores de H₄, pero no por antagonistas de receptores de H₁, H₂ o H₃.

El H₄R también desempeña una función en células dendríticas y linfocitos T. En células dendríticas derivadas de monocitos humanos, la estimulación de H₄R suprime la producción de IL-12p70 y acciona la quimiotaxia mediada por histamina (Gutzmer, R. y col., J. Immunol. 2005, 174(9), 5224-5232). También se ha informado de una función para el receptor de H₄ en linfocitos T CD8⁺. Gantner y col. (2002) mostraron que tanto los receptores de H₄ como de H₂ controlan la liberación de IL-16 inducida por histamina de linfocitos T CD8⁺ humanos. IL-16 se encuentra en el

fluido broncoalveolar de asmáticos expuestos a alérgenos o histaminas (Mashikian, V.M. y col., J. Allergy Clin. Immunol. 1998, 101 (6, Parte 1), 786-792; Krug, N. y col., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000, 162(1), 105-111) y se considera importante en la migración de células CD4⁺. La actividad del receptor en estos tipos de células indica una función importante en respuestas inmunitarias adaptativas tales como aquellas activas en enfermedades autoinmunitarias.

Los antagonistas de receptores de H₄ *in vivo* pudieron bloquear la neutrofilia en modelos de peritonitis o pleuritis inducidas por cimosano (Takeshita, K. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 307(3), 1072-1078; Thurmond y col., 2004). Además, los antagonistas de receptores de H₄ tienen actividad en un modelo ampliamente usado y bien caracterizado de colitis (Varga, C. y col., Eur. J. Pharmacol. 2005, 522(1-3), 130-138). Estos resultados soportan la conclusión de que los antagonistas de receptores de H₄ tienen la capacidad para ser antiinflamatorios *in vivo*.

Otra función fisiológica de la histamina es como mediador de picor y los antagonistas de receptores de H₁ no son completamente eficaces en la clínica. Recientemente, el receptor de H₄ también ha participado en rasguños inducidos por histamina en ratones (Bell, J.K. y col., Br. J. Pharmacol. 2004, 142(2), 374-380). Los efectos de la histamina podrían bloquearse por antagonistas de H₄. Estos resultados soportan la hipótesis de que el receptor de H₄ participa en el picor inducido por histamina y que antagonistas de receptores de H₄ tendrán, por tanto, efectos positivos en el tratamiento de prurito.

La modulación de receptores de H₄ controla la liberación de mediadores inflamatorios e inhibe el reclutamiento de leucocitos, proporcionando así la capacidad para prevenir y/o tratar enfermedades y afecciones mediadas por H₄, que incluyen los efectos perjudiciales de respuestas alérgicas tales como inflamación. Los compuestos según la presente invención tienen propiedades moduladoras de receptores de H₄. Los compuestos según la presente invención tienen propiedades inhibitoras del reclutamiento de leucocitos. Los compuestos según la presente invención tienen propiedades antiinflamatorias.

Ejemplos de libros de texto sobre el tema de la inflamación incluyen: 1) Gallin, J.I.; Snyderman, R., Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3^a ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1999; 2) Stvrtinova, V. y col., Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases (libro de texto para estudiantes de medicina); Academic Press: Nueva York, 1995; 3) Cecil y col., Textbook Of Medicine, 18^a ed.; W.B. Saunders Co., 1988; y 4) Stedman's Medical Dictionary.

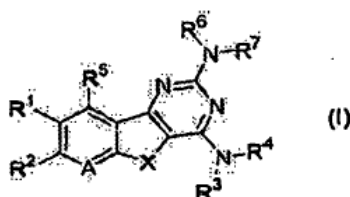
Antecedentes y material de revisión sobre la inflamación y afecciones relacionadas con la inflamación pueden encontrarse en artículos tales como los siguientes: Nathan, C., Nature 2002, 420(6917), 846-852; Tracey, K.J., Nature 2002, 420(6917), 853-859; Coussens, L.M. y col., Nature 2002, 420(6917), 860-867; Libby, P., Nature 2002, 420, 868-874; Benoist, C. y col., Nature 2002, 420(6917), 875-878; Weiner, H.L. y col., Nature 2002, 420(6917), 879-884; Cohen, J., Nature 2002, 420(6917), 885-891; Steinberg, D., Nature Med. 2002, 8(11), 1211-1217.

Así, los moduladores de receptores de histamina H₄ de molécula pequeña según la presente invención controlan la liberación de mediadores inflamatorios e inhiben el reclutamiento de leucocitos, y pueden ser útiles en el tratamiento de inflamación de diversas etiologías; que incluyen las siguientes afecciones y enfermedades: trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmunitaria, trastornos linfáticos, prurito y trastornos de inmunodeficiencia. Enfermedades, trastornos y afecciones médicas que están mediados por la actividad de receptores de histamina H₄ incluyen aquellos citados en el presente documento.

Se han descrito compuestos de pirimidina condensados en: las patentes de EE.UU. n° US 3.706.747 y US 3.755.583, publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. n° US2005/0153989 y US2006/0111416, publicación de solicitud de patente internacional WO2005/042500, publicación de solicitud de patente internacional WO 2006/050965, y documento JP06220059. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de potentes moduladores de receptores de histamina H₄ con propiedades farmacéuticas deseables. Se han encontrado ciertos derivados de benzofuro- y benzotienopirimidina en el contexto de la presente invención que tienen actividad moduladora de receptores de histamina H₄.

Resumen de la invención

En un aspecto, la invención se refiere a entidad química seleccionada de compuestos de la siguiente fórmula (I):



en la que

R¹ y R² son cada uno independientemente H, Cl, F, Br, metilo, etilo, metoxi, NO₂ o CF₃;

R⁵ es H, metoxi, Cl, F, Br o CF₃;

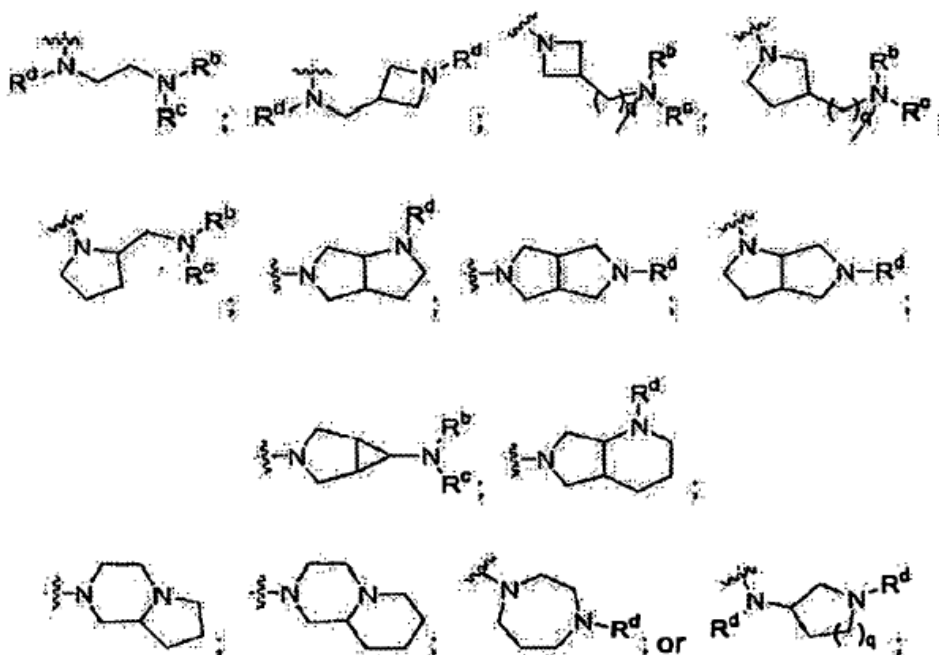
A es N o CR^a;

en la que R^a es H o Cl;

con la condición de que al menos dos de R^1, R^2, R^5 y R^a sean H;

X es O o S:

$-N(R^3)R^4$ es uno de los restos:



en la que q es 0 ó 1;

R^3 y R^4 se toman conjuntamente o por separado como se define por la estructura de cada uno de dichos restos;

R^b , R^c y R^d son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} ; y

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente H o algún G¹, y cada sustituyente R^e es metilo o dos sustituyentes R^e tomados conjuntamente forman un puente de metileno o de etileno:

R^6 es H o metilo:

R⁷ es H; alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con -OH, -SCH₃ o -NH₂; alilo; o ciclopropilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto seleccionado de aquellas especies descritas o ejemplificadas en la descripción detallada a más adelante.

En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprende cada una una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada de compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o diagnosticado con una enfermedad, trastorno o afección médica mediada por actividad de receptores de histamina H₄.

En ciertas realizaciones preferidas del procedimiento inventivo, la enfermedad, trastorno o afección médica es inflamación. Inflamación en el presente documento se refiere a la respuesta que se desarrolla como consecuencia de la liberación de histamina, que a su vez es producida por al menos un estímulo. Ejemplos de tales estímulos son estímulos inmunológicos y estímulos no inmunológicos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para modular la actividad de receptores de histamina H_4 , en el que el procedimiento no es un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia y procedimientos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal, que comprende exponer receptor de histamina H_4 a una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

Un objetivo de la presente invención es vencer o mejorar al menos una de las desventajas de las metodologías convencionales y/o técnica anterior, o proporcionar un resto alternativo útil.

5 Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada y mediante la práctica de la invención.

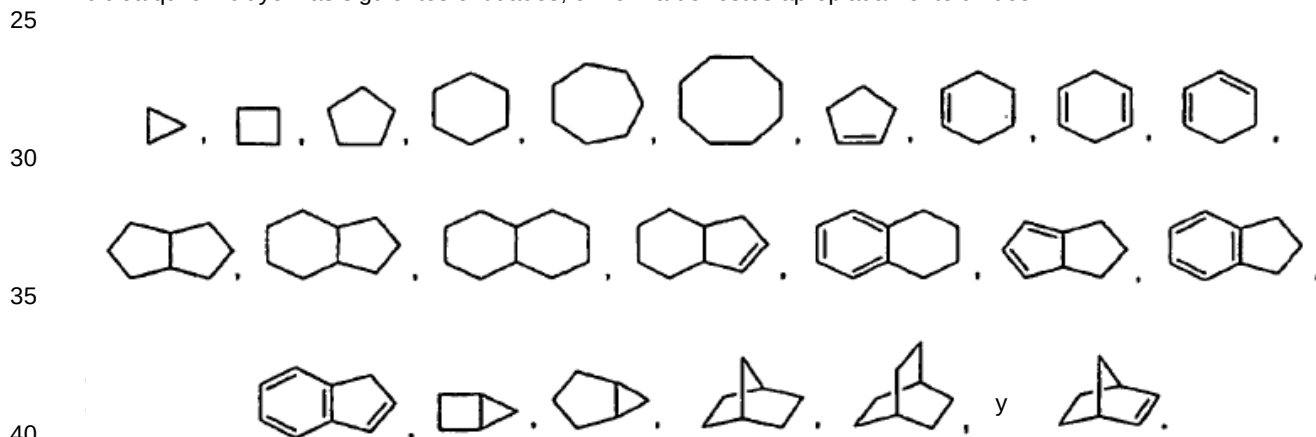
Descripción detallada de la invención y sus realizaciones preferidas

10 En aras de la brevedad, las divulgaciones de las publicaciones, que incluyen patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia.

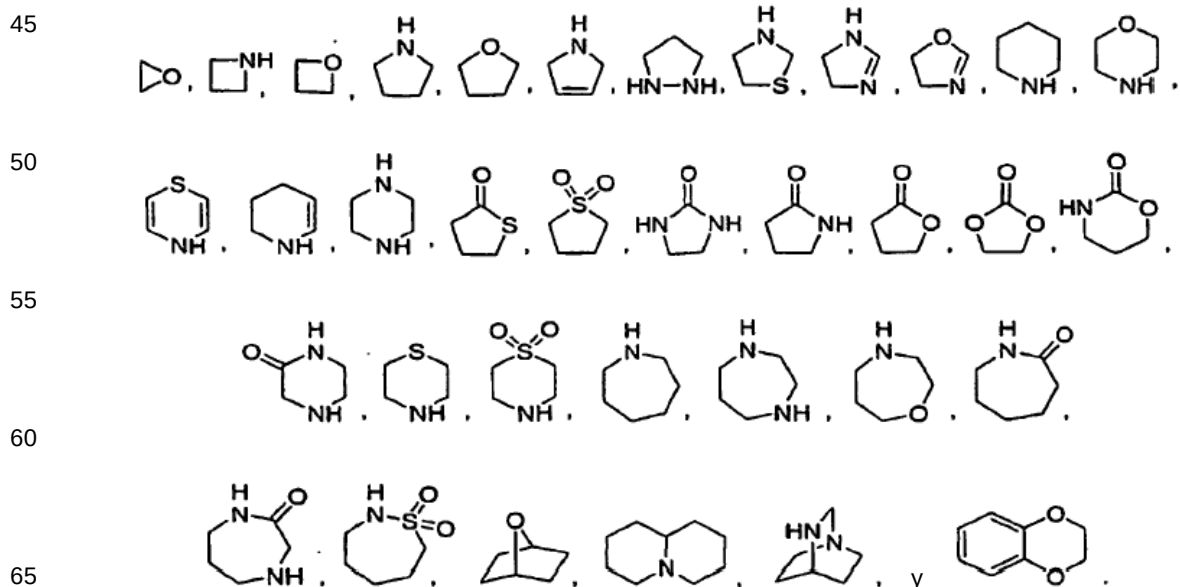
Como se usa en el presente documento, los términos “que incluye”, “que contiene” y “que comprende” se usan en el presente documento en su sentido no limitante abierto.

El término “alquilo” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me, que también puede representarse estructuralmente por un símbolo /), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (t-Bu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y grupos que en vista del experto habitual en la materia y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se considerarían equivalentes a uno cualquiera de los ejemplos anteriores.

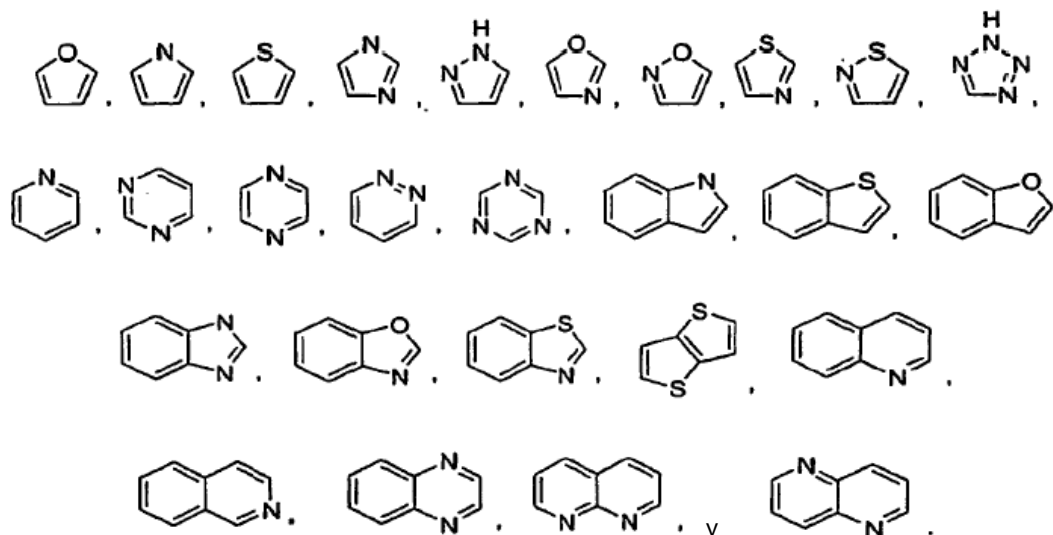
El término “cicloalquilo” se refiere a un carbociclo monocíclico, policíclico condensado o espiropolicíclico saturado o parcialmente saturado que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por carbociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos apropiadamente unidos:



de azufre. Entidades ilustrativas, en forma de restos apropiadamente unidos, incluyen:



El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico, condensado bicíclico o condensado policíclico (estructura de anillo que tiene átomos de anillo seleccionados de átomos de carbono y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos de anillo por heterociclo. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes entidades, en forma de restos apropiadamente unidos:



Aquellos expertos en la materia reconocerán que las especies de grupos heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también pueden seleccionarse especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

El término "sustituido" significa que el grupo especificado o resto lleva uno o más sustituyentes. El término "sin sustituir" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Si el término "sustituido" se usa para describir un sistema estructural, la sustitución pretende producirse en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema.

Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar compuestos que tienen estructuras representadas por la fórmula estructural, además de ciertas variaciones o formas. En particular, los compuestos de cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos y, por tanto, existir en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Así, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diaestereoméricas, una o más formas atropisoméricas, y mezclas de los mismos. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans), como tautómeros o como atropisómeros. Adicionalmente, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas facilitadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, tanto si el término "aproximadamente" se usa explícitamente como si no, cada cantidad facilitada en el presente documento pretende referirse al actual valor dado, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que se deduciría razonablemente basándose en la experiencia habitual en la materia, que incluye equivalentes y aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Siempre que se facilite un rendimiento como porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que el rendimiento se facilita con respecto a la máxima cantidad de la misma entidad que podría obtenerse bajo condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se facilitan como porcentajes se refieren a relaciones másicas, a menos que se indique de otro modo.

Referencia a una entidad química en el presente documento representa una referencia a una cualquiera de: (a) la forma en realidad enumerada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en que el compuesto está siendo considerado cuando se nombra. Por ejemplo, referencia en el presente documento a un compuesto tal como R-COOH engloba referencia a uno cualquiera de, por ejemplo, R-COOH_(s), R-

COOH_(sol) y R-COO⁻_(sol). En este ejemplo, R-COOH_(s) se refiere al compuesto sólido, y que podría estar, por ejemplo, en un comprimido o alguna otra composición farmacéutica sólida o preparación; R-COOH_(sol) se refiere a la forma sin disociar del compuesto en un disolvente; y R-COO⁻_(sol) se refiere a la forma disociada del compuesto en un disolvente, tal como la forma disociada del compuesto en un entorno acuoso, si tal forma disociada se deriva o no de R-COOH, de una sal del mismo, o de cualquier otra entidad que proporcione R-COO⁻ tras la disociación en el medio que se considera. En otro ejemplo, una expresión tal como “exponer una entidad a compuesto de fórmula R-COOH” se refiere a la exposición de tal entidad a la forma, o formas, del compuesto R-COOH que existe, o existen, en el medio en el que tal exposición tiene lugar. A este respecto, si tal entidad está, por ejemplo, en un entorno acuoso, se entiende que el compuesto R-COOH está en el mismo medio tal, y por tanto la entidad está siendo expuesta a especies tales como R-COOH_(ac) y/o R-COO⁻_(ac) en las que el subíndice “(ac)” representa “acuoso” según su significado convencional en química y bioquímica. Un grupo funcional ácido carboxílico se ha elegido en estos ejemplos de nomenclatura; esta elección no está prevista, sin embargo, como una limitación, pero es meramente una ilustración. Se entiende que ejemplos análogos pueden proporcionarse en términos de otros grupos funcionales, que incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, miembros de nitrógeno básicos tales como aquellos en aminas, y cualquier otro grupo que interaccione o se transforme según modos conocidos en el medio que contiene el compuesto. Tales interacciones y transformaciones incluyen, pero no se limitan a, disociación, asociación, tautomería, solvólisis, que incluye hidrólisis, solvatación, que incluye hidratación, protonación, y desprotonación. No se proporcionan otros ejemplos a este respecto en el presente documento debido a que estas interacciones y transformaciones en un medio dado son conocidas por cualquier experto habitual en la materia.

Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas sin marcar, además de formas isotópicamente marcadas, de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen estructuras representadas por la fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²⁵I, respectivamente. Tales compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (preferentemente con ¹⁴C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ²H o ³H), técnicas de detección u obtención de imágenes [tales como tomografía de emisión de positrones (TEP) o tomografía computerizada por emisión de protón único (SPECT)] que incluyen ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ¹⁸F o ¹¹C puede ser particularmente preferido para estudios de TEP o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención y profármacos de los mismos pueden generalmente prepararse llevando a cabo los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más adelante sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado con un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

Cuando se refiere a cualquier fórmula dada en el presente documento, la selección de un resto particular de una lista de posibles especies para una variable especificada no pretende definir la misma elección de las especies para la variable que aparece en cualquier parte. En otras palabras, si una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en cualquier parte en la fórmula, a menos que se establezca de otro modo.

A modo de un primer ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, si el sustituyente S¹_{ejemplo} es uno de S₁ y S₂, y el sustituyente S²_{ejemplo} es uno de S₃ y S₄, entonces estas asignaciones se refieren a realizaciones de la presente invención facilitadas según las elecciones S¹_{ejemplo} es S₁ y S²_{ejemplo} es S₃; S¹_{ejemplo} es S₁ y S²_{ejemplo} es S₄; S¹_{ejemplo} es S₂ y S²_{ejemplo} es S₃; S¹_{ejemplo} es S₂ y S²_{ejemplo} es S₄; y equivalentes de cada una de tales elecciones. La terminología más corta “S¹_{ejemplo} es uno de S₁ y S₂, y S²_{ejemplo} es uno de S₃ y S₄” se usa, por consiguiente, en el presente documento en aras de la brevedad, pero no a modo de limitación. El anterior primer ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, se indica para ilustrar las diversas asignaciones de sustituyente descritas en el presente documento. La anterior convención facilitada en el presente documento para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a miembros tales como R¹⁻⁷, A, X, R^{a-3} y q, y a cualquier otro símbolo de sustituyente genérico usado en el presente documento.

Además, cuando se facilita más de una asignación para cualquier miembro o sustituyente, las realizaciones de la presente invención comprenden las diversas agrupaciones que pueden hacerse de las asignaciones enumeradas, tomadas independientemente, y equivalentes de las mismas. A modo de un segundo ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, si en el presente documento se describe que el sustituyente S_{ejemplo} es uno de S₁, S₂ y S₃, este listado se refiere a realizaciones de la presente invención para las que S_{ejemplo} es S₁; S_{ejemplo} es S₂; S_{ejemplo} es S₃; S_{ejemplo} es uno de S₁ y S₂; S_{ejemplo} es uno de S₁ y S₃; S_{ejemplo} es uno de S₂ y S₃; S_{ejemplo} es uno de S₁, S₂ y S₃; y S_{ejemplo} es cualquier equivalente de cada una de estas elecciones. La terminología más corta “S_{ejemplo} es uno de S₁, S₂, y S₃” se usa, por consiguiente, en el presente documento en aras de la brevedad, pero no a modo de limitación. El anterior segundo ejemplo sobre la terminología de sustituyentes, que se establece en términos genéricos, se indica para ilustrar las diversas asignaciones de sustituyente descritas en el presente documento. La anterior convención facilitada en el presente documento para los sustituyentes se extiende, cuando sea aplicable, a

miembros tales como R^{1-7} , A, X, R^{a-e} y q, y a cualquier otro símbolo de sustituyente genérico usado en el presente documento.

La nomenclatura " C_{i-j} " con $j > i$, cuando se aplica en el presente documento a una clase de sustituyentes, pretende referirse a realizaciones de la presente invención para las que todos y cada uno del número de miembros de carbono, de i a j que incluyen i y j, se realiza independientemente. A modo de ejemplo, el término C_{1-3} se refiere independientemente a realizaciones que tienen un miembro de carbono (C_1), realizaciones que tienen dos miembros de carbono (C_2) y realizaciones que tienen tres miembros de carbono (C_3).

El término alquilo C_{n-m} se refiere a una cadena alifática, tanto si es lineal como ramificada, con un número total N de miembros de carbono en la cadena que cumple $n \leq N \leq m$, con $m > n$.

Cualquier disustituyente citado en el presente documento pretende englobar las diversas posibilidades de unión cuando se permite más de una de tales posibilidades. Por ejemplo, referencia a disustituyente -A-B- en el que $A \neq B$ se refiere en el presente documento a tal disustituyente con A unido a un primer miembro sustituido y B unido a un segundo miembro sustituido, y también se refiere a tal disustituyente con A unido al segundo miembro sustituido y B unido al primer miembro sustituido.

Según las anteriores consideraciones interpretativas sobre asignaciones y nomenclatura, se entiende que la referencia explícita en el presente documento a un conjunto implica, si es químicamente significativo y a menos que se indique lo contrario, referencia independiente a realizaciones de tal conjunto, y referencia a todos y cada una de las posibles realizaciones de subconjuntos del conjunto referido explícitamente.

En algunas realizaciones de fórmula (I), R^1 es H, metoxi, Cl, Br, F o CF_3 .

En algunas realizaciones, R^2 es H.

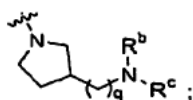
En algunas realizaciones, R^5 es H o CF_3 .

En algunas realizaciones, A es N. En otras realizaciones, A es CR^a .

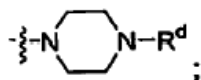
En algunas realizaciones, R^a es H.

En algunas realizaciones, X es O. En otras realizaciones, X es S.

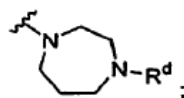
En algunas realizaciones, $-N(R^3)R^4$ es:



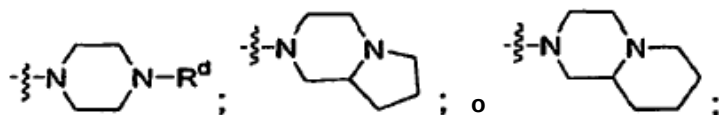
en la que q es 0 y R^b y R^c son como se han definido previamente. En otras realizaciones, $-N(R^3)R^4$ es:



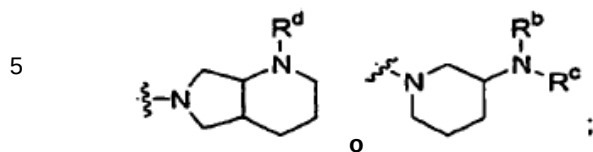
en la que R^d es como se ha definido previamente. En todavía otras realizaciones, $-N(R^3)R^4$ es:



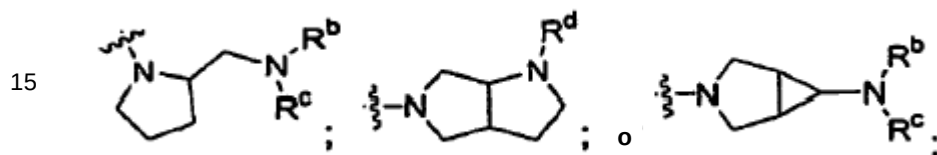
en la que R^d es como se ha definido previamente. En todavía otras realizaciones, $-N(R^3)R^4$ es:



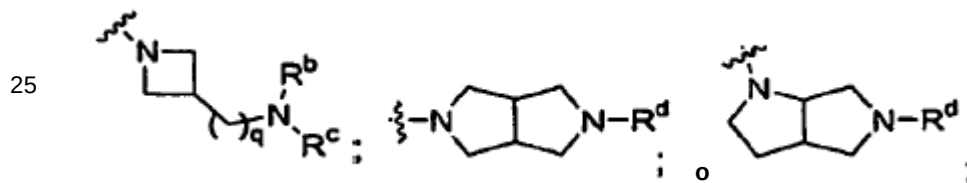
en la que R^d es como se ha definido previamente. En todavía otras realizaciones, $-N(R^3)R^4$ es:



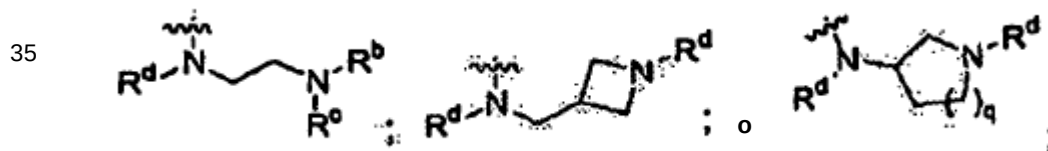
10 en la que R^b , R^c y R^d son como se han definido previamente. En todavía otras realizaciones, $-N(R^3)R^4$ es:



20 en la que R^b , R^c y R^d son como se han definido previamente. En todavía otras realizaciones, $-N(R^3)R^4$ es:



30 en la que q , R^b , R^c y R^d son como se han definido previamente. En todavía otras realizaciones, $-N(R^3)R^4$ es:



40 en la que q y R^d son como se han definido previamente.

En algunas realizaciones, R^b , R^c y R^d son cada uno independientemente H o metilo.

45 En algunas realizaciones, R^7 es H. En otras realizaciones, R^7 es metilo, 2-hidroxietilo, 2-metanosulfaniletilo, o 2-aminoetilo.

La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (I), preferentemente de aquellos descritos anteriormente y de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento, y uso de tales sales en procedimientos de tratamiento.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende significar una sal de un ácido libre o base de un compuesto representado por la fórmula (I) que es no tóxica, biológicamente tolerable, o de otro modo biológicamente adecuada para administración al sujeto. Véanse generalmente, S.M. Berge y col., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para ponerse en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos tipos de grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos,

glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado disponible en la materia, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, cualquier mezcla compatible de ácidos tales como aquellos facilitados como ejemplos en el presente documento, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables en vista del nivel habitual de experiencia en esta tecnología.

Si el compuesto de fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo, cualquier mezcla compatible de bases tales como aquellas facilitadas como ejemplos en el presente documento, y cualquier otra base y mezcla de las mismas que se consideren equivalentes o sustitutos aceptables en vista del nivel habitual de experiencia en esta tecnología. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La divulgación también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), y procedimientos de tratamiento que emplean tales profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" significa un precursor de un compuesto designado que, tras la administración a un sujeto, da el compuesto *in vivo* mediante un procedimiento químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al ser llevado a un pH fisiológico se convierte en el compuesto de fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es no tóxico, biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuado para administración al sujeto. Procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Ejemplos de profármacos incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos, unidos covalentemente mediante un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de residuos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, comúnmente designados por símbolos de tres letras, además de 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Tipos adicionales de profármacos pueden producirse, por ejemplo, derivatizando grupos carboxilo libres de estructuras de fórmula (I) como amidas o ésteres de alquilo. Ejemplos de amidas incluyen aquellas derivadas de amoniaco, alquil C₁₋₆-aminas primarias y di(alquil C₁₋₆)aminas secundarias. Aminas secundarias incluyen restos de anillo de heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Ejemplos de amidas incluyen aquellas que se derivan de amoniaco, alquil C₁₋₃-aminas primarias y di(alquil C₁₋₂)aminas. Ejemplos de ésteres de la invención incluyen ésteres de alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₅₋₇, fenilo y fenil(alquilo C₁₋₆). Ésteres preferidos incluyen ésteres metílicos. También pueden prepararse profármacos derivatizando grupos hidroxilo libres usando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos tales como aquellos explicados resumidamente en Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115. Los derivados de carbamato de grupos hidroxilo y amino también pueden dar profármacos. Los derivados de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. También es útil para dar profármacos la derivatización de grupos hidroxilo como (aciloxi)metilo y éteres (aciloxi)etílicos, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades éter, amina o ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. También pueden derivatizarse aminas libres como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos de profármaco pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

La presente divulgación también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de fórmula (I), y a usos de tales metabolitos en los procedimientos de la invención. Un "metabolito farmacéuticamente activo"

significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de fórmula (I) o sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la materia. Véanse, por ejemplo, Bertolini y col., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan y col., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen y col., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables y metabolitos farmacéuticamente activos (conjuntamente "agentes activos") de la presente invención son útiles como moduladores de receptores de histamina H₄. Los agentes activos pueden usarse en el tratamiento o prevención de afecciones médicas, enfermedades o trastornos mediados por la modulación del receptor de histamina H₄, tales como aquellos descritos en el presente documento. Síntomas o estados de enfermedad pretenden incluirse dentro del alcance de "afecciones médicas, trastornos o enfermedades".

Por consiguiente, la invención se refiere al uso de los agentes activos descritos en el presente documento para tratar sujetos diagnosticados con o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada por actividad de receptores de histamina H₄, tal como inflamación. Por tanto, los agentes activos según la invención pueden usarse como agentes antiinflamatorios.

En algunas realizaciones, un agente activo de la presente invención se administra para tratar inflamación. La inflamación puede asociarse a diversas enfermedades, trastornos o afecciones, tales como trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmunitaria, trastornos linfáticos y trastornos de inmunodeficiencia, que incluyen las afecciones y enfermedades más específicas facilitadas a continuación. Con referencia a la aparición y evolución de la inflamación, enfermedades inflamatorias o enfermedades o afecciones mediadas por inflamación incluyen, pero no se limitan a, inflamación aguda, inflamación alérgica e inflamación crónica.

Tipos ilustrativos de inflamación tratable con un agente modulador de receptores de histamina H₄ según la invención incluyen inflamación debida a una cualquiera de una pluralidad de afecciones tales como alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo colitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), psoriasis, prurito, piel pruriginosa, dermatitis atópica, urticaria (ronchas), inflamación ocular (por ejemplo, inflamación ocular posquirúrgica), conjuntivitis, xeroftalmía, pólipos nasales, rinitis alérgica, picor nasal, esclerodermia, enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus inmunomediada (también conocida como tipo 1) y lupus, que se caracterizan por inflamación excesiva o prolongada en algún estadio de la enfermedad. Otras enfermedades autoinmunitarias que conducen a inflamación incluyen miastenia grave, neuropatías autoinmunes tales como Guillain-Barré, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípidos, vasculitis, tales como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis y orquitis autoinmune, enfermedad autoinmunitaria de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías tales como espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren.

El prurito tratable con un agente modulador de receptores de histamina H₄ según la invención incluye aquel que es un síntoma de enfermedades cutáneas alérgicas (tales como dermatitis atópica y ronchas) y otros trastornos metabólicos (tales como insuficiencia renal crónica, colestasis hepática y diabetes mellitus).

En otras realizaciones, un agente activo de la presente invención se administra para tratar alergia, asma, enfermedades autoinmunitarias o prurito.

Así, los agentes activos pueden usarse para tratar sujetos diagnosticados con o que padecen una enfermedad, trastorno o afección mediada por actividad de receptores de histamina H₄. El término "tratan" o "tratar" como se usa en el presente documento pretende referirse a la administración de un agente activo o composición de la invención a un sujeto con el fin de efectuar un beneficio terapéutico o profiláctico mediante la modulación de la actividad de receptores de histamina H₄. Tratar incluye invertir, mejorar, aliviar, inhibir el progreso de, reducir la gravedad de o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección mediada por modulación de la actividad de receptores de histamina H₄. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero en necesidad de tal tratamiento, tal como un ser humano. "Moduladores" incluyen tanto inhibidores como activadores, refiriéndose "inhibidores" a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la expresión o actividad de receptores de histamina H₄, y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan o regulan por incremento la expresión o actividad de receptores de histamina H₄.

En los procedimientos de tratamiento según la invención, una cantidad eficaz de al menos un agente activo según la invención se administra a un sujeto que padece o diagnosticado que tiene una enfermedad, trastorno o afección tal. "Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" y términos gramaticalmente relacionados significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema *in vitro*, un

sistema de tejido, un animal o ser humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, en la que la respuesta medicinal incluye, pero no se limita a, alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está tratándose. Cantidades o dosis eficaces de los agentes activos de la presente invención pueden determinarse por procedimientos rutinarios tales como modelado, estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o liberación de fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y evolución de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y respuesta a fármacos, y el criterio del médico práctico. Una dosis a modo de ejemplo está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de agente activo por kg de peso corporal del sujeto por día, preferentemente aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, o aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg al día en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

Una vez se ha producido la mejora de la enfermedad, trastorno o afección del paciente, la dosis puede ajustarse para tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambos, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel al que se mantiene el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado a un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de síntomas.

Además, los agentes activos de la invención pueden usarse en combinación con principios activos adicionales en el tratamiento de las afecciones anteriores. Los principios activos adicionales pueden coadministrarse por separado con un agente activo de fórmula (I) o incluirse con un agente tal en una composición farmacéutica según la invención. En una realización a modo de ejemplo, principios activos adicionales son aquellos que son conocidos o descubiertos que son eficaces en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de receptores de histamina H_4 , tal como otro modulador de receptores de histamina H_4 o un compuesto activo contra otra diana asociada a la afección, trastorno o enfermedad particular. La combinación pueden servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o eficacia de un agente según la invención), disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis requerida del agente activo según la invención.

Cuando se refiere a modular el receptor diana, una "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para afectar la actividad de tal receptor. El medir la actividad del receptor diana puede realizarse por procedimientos analíticos rutinarios. La modulación de receptores diana es útil en una variedad de entornos, que incluyen ensayos.

Los agentes activos de la invención se usan solos o en combinación con uno o más principios activos adicionales, para formular composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo según la invención. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es no tóxica, biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuada para administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o usada de otro modo como un vehículo, excipiente o diluyente para facilitar la administración de un agente y que es compatible con el mismo. Ejemplos de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes activos pueden prepararse usando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de combinación conocidas o que están disponibles para aquellos expertos en la materia. Las composiciones pueden administrarse en los procedimientos inventivos por una vía de administración adecuada, por ejemplo, vías oral, parenteral, rectal, tópica u ocular, o por inhalación.

La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, sobres, comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferentemente, las composiciones se formulan para infusión intravenosa, administración tópica o administración por vía oral.

Para administración por vía oral, los agentes activos de la invención pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas, o como una disolución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes activos pueden formularse dando una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 20 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg al día.

Los comprimidos orales pueden incluir el (los) principio(s) activo(s) mezclado(s) con excipientes farmacéuticamente aceptables compatibles tales como diluyentes, agentes disgregantes, aglutinantes, agentes lubricantes,

edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Cargas inertes adecuadas incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato de sodio y de calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, y similares. Excipientes orales líquidos a modo de ejemplo incluyen etanol, glicerol, agua, y similares. Almidón, polivinilpirrolidona (PVP), glicolato sódico de almidón, celulosa microcristalina y ácido algínico son agentes disgregantes a modo de ejemplo. Los aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El agente lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tubo gastrointestinal, o pueden recubrirse con un recubrimiento entérico.

Las cápsulas para administración por vía oral incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda. Para preparar cápsulas de gelatina dura, el (los) principio(s) activo(s) puede(n) mezclarse con un diluyente sólido, semi-sólido o líquido. Las cápsulas de gelatina blanda pueden prepararse mezclando el principio activo con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

Los líquidos para administración por vía oral pueden estar en forma de suspensiones, disoluciones, emulsiones o jarabes, o pueden liofilizarse o presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendra o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico); agentes humectantes tales como lecitina; y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes.

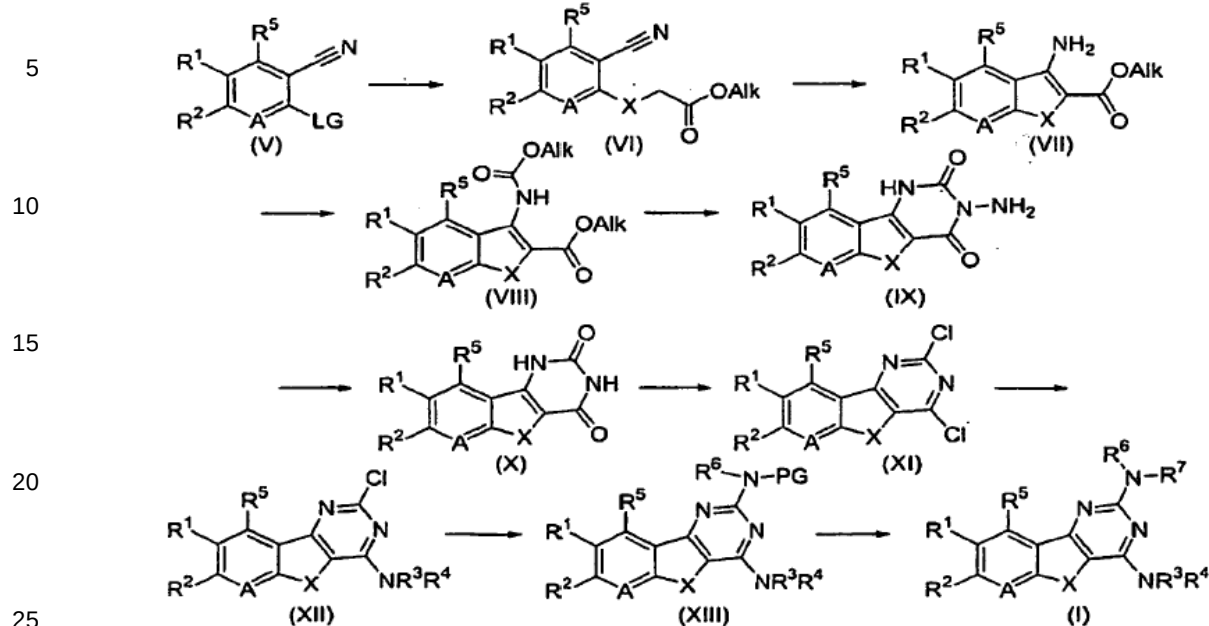
Los agentes activos de la presente invención también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para administración rectal como un supositorio. Para uso parenteral, que incluye vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los agentes de la invención pueden proporcionarse en disoluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en aceite parenteralmente aceptable. Vehículos acuosos adecuados incluyen disolución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Tales formas pueden presentarse en forma de dosis unitaria tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas de múltiples dosis tales como viales de los que puede extraerse la dosis apropiada, o en una forma sólida o pre-concentrada que puede usarse para preparar una formulación inyectable. Dosis de infusión ilustrativas oscilan de aproximadamente 1 a 1000 µg/kg/minuto de agente mezclado con un vehículo farmacéutico durante un periodo que oscila de varios minutos a varios días.

Para administración tópica, los agentes pueden mezclarse con un vehículo farmacéutico a una concentración de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% de fármaco con respecto a vehículo. Otro modo de administrar los agentes de la invención puede utilizar una formulación de parche para afectar la administración transdérmica.

Los agentes activos pueden administrarse alternativamente en procedimientos de la presente invención por inhalación, mediante las vías nasal u oral, por ejemplo, en una formulación de espray que también contiene un vehículo adecuado.

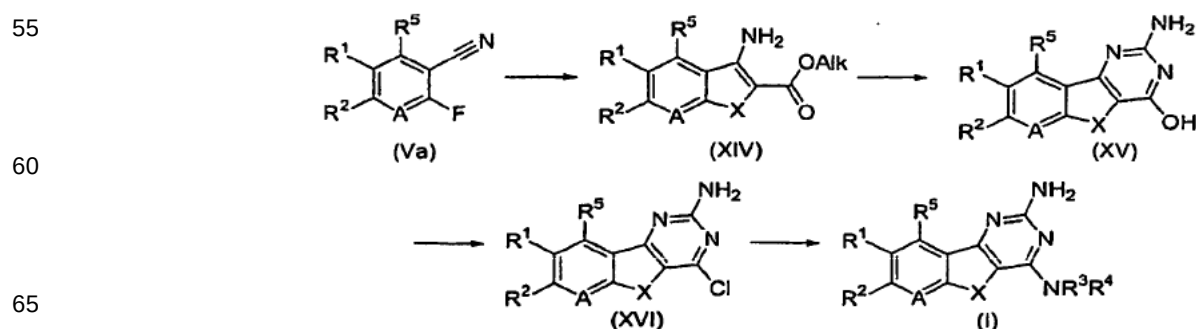
Entidades químicas a modo de ejemplo útiles en los procedimientos de la invención se describirán ahora a continuación por referencia a esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, pueden seleccionarse adecuadamente materiales de partida de manera que los sustituyentes por último lugar deseados sean llevados a lo largo del esquema de reacción con o sin protección según convenga dando el producto deseado. Alternativamente, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente por último lugar deseado, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y sustituirse según convenga con el sustituyente deseado. A menos que se especifique de otro modo, las variables son como se han definido anteriormente en referencia a la fórmula (I).

ESQUEMA A



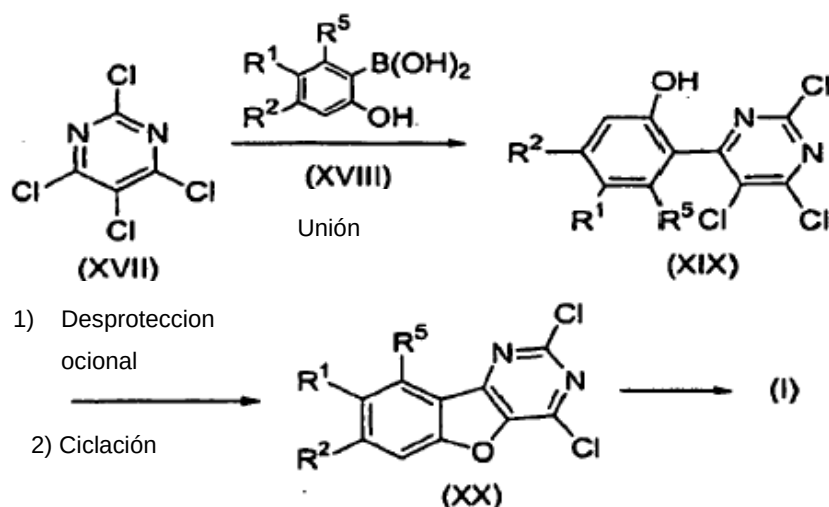
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según el Esquema A. Nitrilos sustituidos (V), en los que LG es OH (Va) o F (Vb), están comercialmente disponibles o se generan usando procedimientos conocidos en la técnica. Para los nitrilos (Va), la reacción con ésteres de ácido haloacético (Alq es alquilo C₁₋₃), tales como bromoacetato de etilo, en un disolvente tal como acetona, en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃ o NaH, proporciona ésteres (VI). El calentamiento de los ésteres (VI) en un disolvente tal como DMF o DME, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃, con calentamiento, proporciona los ésteres (VII). Los fluoronitrilos (Vb) se convierten directamente en los ésteres (VII) mediante reacción con ésteres de ácido hidroxilo o mercapto-acético (Alq es alquilo C₁₋₃), en un disolvente tal como DMF o DME, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃, con calentamiento. La reacción de compuestos (VII) con (alq)cloroformatos (Alq es alquilo C₁₋₃), tales como cloroformiato de etilo, en un disolvente tal como benceno o tolueno, o una mezcla de los mismos, con calentamiento, da carbamatos (VIII). Los carbamatos (VIII) se hacen reaccionar con hidracina, en un disolvente tal como etanol o isopropanol, o una mezcla de los mismos, dando amino-pirimidina-dionas (IX), que se des-aminan con NaNO₂ en un disolvente tal como ácido acético o agua, o una mezcla de los mismos, dando pirimidina-dionas (X). La cloración usando procedimientos convencionales, tales como POCl₃ en un disolvente tal como dietilanilina o dimetilalanilina, con calentamiento, da dicloropirimidinas (XI). El desplazamiento del sustituyente 4-cloro por aminas, HN(R³)R⁴, se lleva a cabo en un disolvente tal como etanol, isopropanol o t-butanol, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃ o Na₂CO₃, dando aminas (XII). Un experto en la materia reconocerá que las diaminas HN(R³)R⁴ pueden protegerse adecuadamente, y eliminarse el grupo protector después en la secuencia. El desplazamiento del sustituyente 2-cloro se realiza con amina protegida, HN(R⁶)PG, en la que PG es R⁷ o un grupo protector de alquilo (preferentemente, bencilo o p-metoxibencilo), en un disolvente tal como piridina, con calentamiento y opcionalmente usando radiación microondas, da diaminas (XIII). La posterior desprotección de PG (además de cualquier grupo protector en las diaminas-N(R³)R⁴, tal como un grupo Boc) usando procedimientos conocidos en la técnica, proporciona compuestos de fórmula (I).

ESQUEMA B



Los compuestos de fórmula (I) también se preparan según el Esquema B. Se hacen reaccionar fluoronitrilos (Va) con (alg)tioglicolatos (Alq es alquilo C₁₋₃), tal como metiltioglicolato, en un disolvente tal como DMF o DME, o una mezcla de los mismos, en presencia de una base adecuada, tal como KOtBu, NaOtBu o NaH, dando benzotiofenos o benzofuranos (XIV) en una etapa. La condensación con clorhidrato de cloroformamidina en un disolvente de alto punto de ebullición tal como diglima, con calentamiento, da hidroxipirimidinas (XV) como sales de clorhidrato. La cloración con un reactivo tal como POCl₃ en un disolvente tal como dimetilanilina o dietilanilina, con calentamiento, da amino-pirimidinas (XVI). El desplazamiento del sustituyente 4-cloro con aminas, HN(R³)R⁴, se lleva a cabo en un disolvente tal como EtOH o piridina, dando compuestos de fórmula (I). Los procedimientos de alquilación o aminación reductora proporcionan compuestos de fórmula (I) en la que R⁷ no es H.

ESQUEMA C



Ciertos compuestos de fórmula (I) en la que X es O y A es CH también se preparan según el Esquema C. Se hace reaccionar 2,4,5,6-tetracloro-pirimidina (XVII) comercialmente disponible con un ácido borónico de fórmula (XVIII), o un derivado adecuadamente protegido del mismo, en presencia de un catalizador de paladio para proporcionar un compuesto de fórmula (XIX). Grupos protectores adecuados incluyen aquellos conocidos en la técnica, y grupos protectores preferidos incluyen metilo, metoximetilo, trialquilsililo, bencilo, p-metoxibencilo, o similares. En una realización preferida, las condiciones de reacción incluyen tratamiento con un catalizador de paladio tal como Pd(OAc)₂, un ligando tal como PPh₃ y una base tal como K₃PO₄, en un disolvente polar tal como una mezcla de CH₃CN/H₂O. Si se forma un compuesto adecuadamente protegido de fórmula (XIX), la desprotección en condiciones conocidas en la técnica proporciona compuestos de fenoles (XIX). A modo de ejemplo, si el compuesto se protege con un grupo metilo, la desprotección puede efectuarse con BBr₃ en CH₂Cl₂. La reacción de ciclación intramolecular de tipo Ullman efectúa una conversión de un compuesto de fórmula (XIX) a un compuesto de dicloro-pirimidina de fórmula (XX). Preferentemente, la reacción se realiza en presencia de un catalizador de cobre (I) (tal como tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (CuTC)), con o sin base añadida, en un disolvente tal como N-metilpirrolidina. Los compuestos (XX) se convierten en compuestos de fórmula (I) como se describe en el Esquema A. Un experto en la materia reconocerá que los compuestos de fórmula (XX) también son compuestos de fórmula (XI). En una realización particular, el compuesto de fórmula (XX) es 2,4,8-triclorobenzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidina.

Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus sales correspondientes usando procedimientos descritos en la materia. Por ejemplo, las aminas de fórmula (I) pueden tratarse con ácido trifluoroacético, HCl o ácido cítrico en un disolvente tal como Et₂O, CH₂Cl₂, THF y MeOH para proporcionar las formas de sal correspondientes.

Los compuestos preparados según los esquemas descritos anteriormente pueden obtenerse como enantiómeros, diaestereómeros o regioisómeros individuales, por síntesis enantio-, diastereo- o regioespecífica, o por resolución. Los compuestos preparados según los esquemas anteriores pueden obtenerse alternativamente como mezclas racémicas (1:1) o no racémicas (no 1:1), o como mezclas de diaestereómeros o regioisómeros. Si se obtienen mezclas racémicas y no racémicas de enantiómeros, los enantiómeros individuales pueden aislarse usando procedimientos de separación convencionales conocidos para un experto en la materia, tales como cromatografía quiral, recristalización, formación de sales diaestereoméricas, derivatización en aductos diaestereoméricos, biotransformación, o transformación enzimática. Si se obtienen mezclas regioisoméricas o diaestereoméricas,

pueden separarse isómeros individuales usando procedimientos convencionales tales como cromatografía o cristalización.

Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y diversas realizaciones preferidas.

EJEMPLOS

Química:

En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los datos analíticos correspondientes se siguieron los siguientes protocolos experimentales y analíticos, a menos que se indique lo contrario.

A menos que se establezca de otro modo, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente (ta). Si las disoluciones están "secadas", generalmente se han secado sobre un agente secante tal como Na_2SO_4 o MgSO_4 . Si las mezclas, disoluciones y extractos se "concentraron", normalmente se concentraron en un evaporador rotatorio a presión reducida.

Se realizó cromatografía ultrarrápida de fase normal (FCC) sobre gel de sílice (SiO_2) eluyendo con NH_3 2 M en MeOH/DCM, a menos que se indique lo contrario.

Se obtuvieron sales de ácido trifluoroacético por purificación de los productos en bruto por HPLC de fase inversa en condiciones ácidas. La HPLC de fase inversa (condiciones ácidas) se realizó por: 1) un Hewlett Packard HPLC Series 1100 con una columna Phenomenex Luna C18 (5 μm , 4,6 x 150 mm), detección a $\lambda = 230, 254$ y 280 nm, y un gradiente del 10 al 99% de acetonitrilo/agua (0,05% de ácido trifluoroacético) durante 5,0 min con una velocidad de flujo de 1 ml/min; o 2) un Shimadzu LC-8A equipado con una columna YMC Pack ODS 250 x 30 mm con un gradiente del 10 al 50% de TFA en acetonitrilo y 0,05% en agua durante 15 min a una tasa de 70 ml/min.

Alternativamente, la purificación por HPLC de fase inversa (condiciones básicas) proporcionó bases libres. La HPLC de fase inversa (condiciones básicas) se realizó en un Dionex APS2000 LC/MS con una columna Phenomenex Gemini C18 (5 μm , 30 x 100 mm) y un gradiente del 5 al 100% de acetonitrilo/agua (NH_4OH 20 mM) durante 16,3 min, y una velocidad de flujo de 30 ml/min.

Se obtuvieron sales de ácido cítrico de las bases libres correspondientes por el siguiente procedimiento: Una disolución de la base libre (1 equiv.) en MeOH (0,035 M) se trató con ácido cítrico (0,1 M en MeOH; 1,0 equiv.). La disolución resultante se agitó a ta durante 2 h y se concentró para proporcionar la sal deseada.

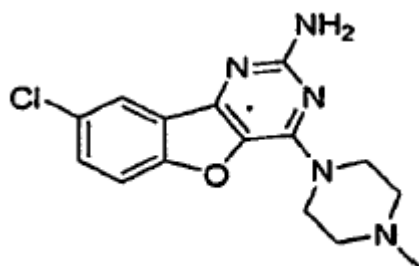
Se prepararon sales de clorhidrato tratando una disolución de la base libre en CHCl_3 con HCl (1 M en Et_2O). La concentración de la mezcla de reacción proporcionó las sales de clorhidrato.

Se obtuvieron espectros de masas (EM) en un Agilent series 1100 MSD usando ionización por electropulverización (ESI) en modo positivo, a menos que se indique lo contrario. Los datos de EM presentados son m/z hallada (normalmente $[\text{M}+\text{H}]^+$) para el ión molecular.

Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en espectrómetros Bruker modelo DRX. El formato de los datos de RMN ^1H a continuación es: desplazamiento químico en ppm a campo bajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw versión 6.0.2 (CambridgeSoft, Cambridge, MA) o ACD/Name versión 9 (Advanced Chemistry Development, Toronto, Ontario, Canadá).

Ejemplo 1: 8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3.2-d]pirimidin-2-ilamina.



Etapa A: Éster etílico de ácido (4-cloro-2-ciano-fenoxi)-acético. A una disolución de 5-cloro-2-hidroxi-benzonitrilo (10 g, 65,0 mmoles) en acetona (100 ml) se añadió bromoacetato de etilo (11 g, 71,4 mmoles) seguido de K_2CO_3 (19,7 g, 143 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 10 h, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró dando el producto deseado (15,3 g), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz 1H), 4,78 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa B: Éster etílico de ácido 3-amino-5-cloro-benzofurano-2-carboxílico. A una disolución de éster etílico de ácido (4-cloro-2-ciano-fenoxi)-acético (15,3 g, 64,0 mmoles) en DMF (150 ml) se añadió K_2CO_3 (14,1 g, 102 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 10 h, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El producto en bruto se recogió por filtración como un sólido marrón (14,37 g, 92%). RMN 1H ($CDCl_3$): 7,54 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa C: Éster etílico de ácido 5-cloro-3-etoxycarbonilamino-benzofurano-2-carboxílico. A una disolución de éster etílico de ácido 3-amino-5-cloro-benzofurano-2-carboxílico (2,8 g, 11,7 mmoles) en benceno (35 ml) se añadió cloroformiato de etilo (1,3 ml, 14,0 mmoles) seguido de K_2CO_3 (4,5 g, 35,1 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 14 h, la mezcla se filtró, lavando con benceno. El filtrado se concentró dando el producto deseado (100%), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,69 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 4,48 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,55 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa D: 3-Amino-8-cloro-1H-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diona. A una disolución de éster etílico de ácido 5-cloro-3-etoxycarbonilamino-benzofurano-2-carboxílico (3,6 g, 11,6 mmoles) en etanol (50 ml) se añadió hidracina hidratada (6,2 ml, 127 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 4 h, el compuesto del título se recogió por filtración (2,9 g) y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa E: 8-Cloro-1H-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diona. A una suspensión de 3-amino-8-cloro-1H-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diona (2,9 g, 11,6 mmoles) en mezcla 1:1 de ácido acético/ H_2O (200 ml) se añadió $NaNO_2$ (2,5 g, 36,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 45-50 °C hasta que cesó el desprendimiento de humos marrones (2 h). El producto se recogió por filtración dando 2,45 g (89%) del producto deseado.

Etapa F: 2,4,8-Tricloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidina. A una disolución de 8-cloro-1 H-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diona (1,0 g, 4,2 mmoles) en PCl_3 (2,5 ml) se añadió dietilnilina (0,25 ml). Después de 12 h a 100 °C, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo. El producto en bruto se recogió por filtración como un sólido marrón (1 g, 87%) y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa G: 2,8-Dicloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidina. A una disolución de 2,4,8-tricloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidina (1,0 g, 4,8 mmoles) en etanol (15 ml) se añadió K_2CO_3 (1,3 g, 9,6 mmoles) seguido de N-metilpiperazina (0,532 ml, 4,8 mmoles). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N (20 ml), se secaron y se concentraron dando el producto deseado (1,03 g, 77%). RMN 1H ($CDCl_3$): 8,10 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 4,13-4,11 (m, 4H), 2,59-2,56 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Etapa H. A una disolución de 2,8-dicloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidina (1,3 g, 3,0 mmoles) en piridina (4 ml) se añadió 4-metoxibencilamina (4 ml, 30 mmoles). Después de calentar a 200 °C durante 1 h en microondas, la mezcla resultante se concentró y el residuo se purificó por FCC (CH_2Cl_2 /MeOH) dando [8-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-(4-metoxi-bencil)-amina. Entonces, el producto intermedio se disolvió en TFA (7 ml) y se calentó a 65 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y H_2O (20 ml). El producto se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N (20 ml), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa dando el producto deseado (523 mg, 55%). EM: 318,1. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,99 (d, J = 1,99 Hz, 1H), 7,48-7,47 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,08-4,06 (m, 4H), 2,57-2,55 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

Producto intermedio 1: 2,4,8-Tricloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidina (Preparación alternativa).

Etapa A: 2,4,5-Tricloro-6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-pirimidina. En un matraz de tres bocas de 250 ml dotado de un tubo de desgasificación y sonda de temperatura, acetonitrilo (100 ml) y agua (25 ml) se desgasificaron con N_2 durante 30 min mientras se agitaba. Se añadieron 2,4,5,6-tetracloropirimidina (8,77 g, 0,0402 moles, 1,5 equiv) y trifenilfosfina (0,70 g, 2,6 mmoles, 0,1 equiv) y la mezcla resultante se desgasificó durante 15 min. Se añadieron ácido 5-cloro-2-metoxi-fenilborónico (5,00 g, 0,0268 moles, 1,0 equiv), K_3PO_4 (11,39 g, 0,0536 moles, 2,0 equiv) y acetato de paladio (301 mg, 1,3 mmoles, 0,05 equiv) y la mezcla resultante se desgasificó durante 5 min. Después de 2 h a ta, la mezcla de reacción se vertió en CH_2Cl_2 (250 ml) y se lavó dos veces con agua (125 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por FCC dando un sólido blanco (5,97 g, 69%). EM (ESI $^+$): masa calcd. para $C_{11}H_7Cl_4N_2O$, 322,9; m/z hallada, 323,0 [$M+H^+$], RMN 1H ($CDCl_3$): 7,45 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

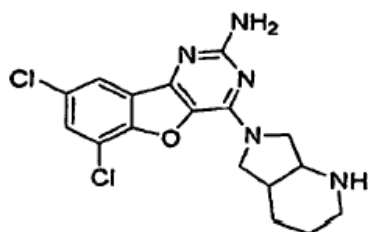
Etapa B: 4-Cloro-2-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-fenol. Un matraz de 2 bocas de 250 ml dotado de un tapón de goma,

sonda de temperatura y embudo de adición se cargó con 2,4,5-tricloro-6-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-pirimidina (5,97 g, 18,54 mmoles) y CH_2Cl_2 (90 ml) y se mantuvo bajo una atmósfera de N_2 . Se añadió BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2 ; 37,1 ml, 37,1 mmoles, 2 equiv.) lentamente mediante embudo de adición de manera que la temperatura nunca superara 25 °C. Después de 1 h se añadió agua (90 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 ac. satd, se secó y se concentró dando un polvo amarillo (5,6 g, 98%). EM (ESI⁺): masa calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$, 308,9; m/z hallada, 308,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (CDCl_3): 9,76 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

Etapa C: 2,4,8-Tricloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidina. Un matraz de 10 ml se cargó con 4-cloro-2-(2,5,6-tricloro-pirimidin-4-il)-fenol (75 mg, 0,24 mmoles) y N-metilpirrolidinona (3,0 ml) bajo una atmósfera de N_2 . La disolución se purgó con N_2 durante 10 min. Se añadió tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) (60 mg, 0,32 mmoles, 1,3 equiv.) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió a HCl ac. (0,1 M, 6,0 ml) lentamente y se agitó durante 15 min. Se añadió HCl ac. adicional (0,1 M, 3,0 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. El sólido resultante se recogió por filtración, se aclaró con agua y se secó dando un sólido de color tostado (55 mg, 83%). EM-CG (Cl): masa calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_3\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$, 271,9; m/z hallada, 272,0. RMN ^1H (CDCl_3): 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

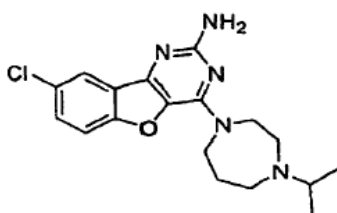
Los compuestos en los Ejemplos 2-38 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2: Sal de ácido trifluoroacético de 6,8-dicloro-4-(octahidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



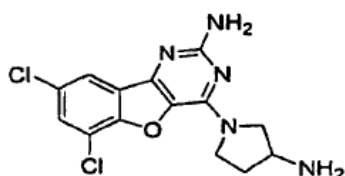
EM: 378,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,63-4,47 (m, 1,5H), 4,27-4,00 (m, 3,5H), 3,84-3,77 (m, 0,5H), 3,47-3,33 (m, 1,5H), 3,17-2,86 (m, 2H), 2,08-1,87 (m, 4H).

Ejemplo 3: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-(4-isopropil-[1,4]diazepan-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



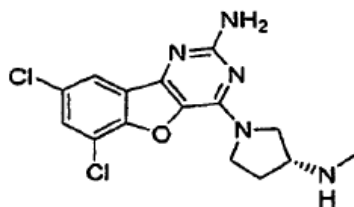
EM: 360,2. RMN ^1H (CD_3OD): 8,07-8,06 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 4,71-4,09 (m, 4H), 3,82-3,34 (m, 5H), 2,42-2,28 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 4: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-6,8-dicloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



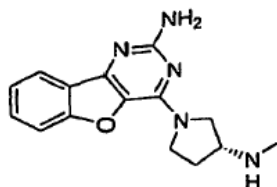
EM: 338,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,62-3,97 (m, 5H), 2,64-2,13 (m, 2H).

Ejemplo 5: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-6,8-dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



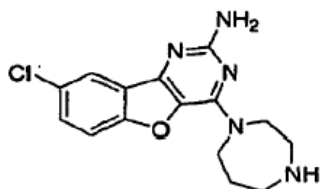
EM: 352,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,65-3,88 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,64-2,23 (m, 2H).

Ejemplo 6: Sal de ácido cítrico de (R)-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



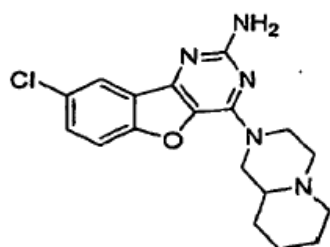
EM: 284,2. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,39 (dt, J = 1,2, 7,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,18-3,82 (m, 5H), 2,64-2,56 (m, 7H), 2,42-2,16 (m, 2H).

Ejemplo 7: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-[1.4]diazepan-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



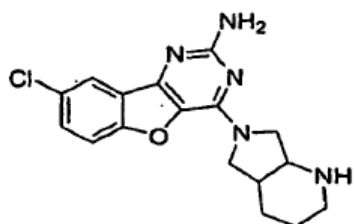
EM: 318,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,07-8,06 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 4,61-4,08 (m, 4H), 3,62-3,41 (m, 4H), 2,34-2,26 (m, 2H).

Ejemplo 8: 8-Cloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



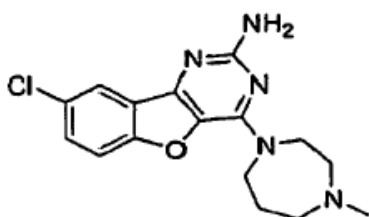
EM: 358,1. RMN ^1H (CDCl_3): 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 4,89-4,77 (m, 1H), 4,75-4,73 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 2H), 2,35-2,34 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,74-1,73 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 3H), 1,36-1,34 (m, 2H).

Ejemplo 9: 8-Cloro-4-(octahidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



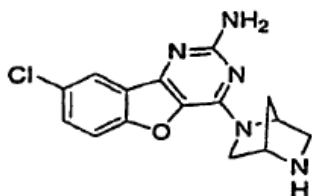
EM: 344,1. RMN ^1H (CDCl_3): 7,94 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,42-7,41 (m, 2H), 4,11-3,97 (m, 2H), 3,79-3,64 (m, 2H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,82-1,53 (m, 4H).

Ejemplo 10: 8-Cloro-4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



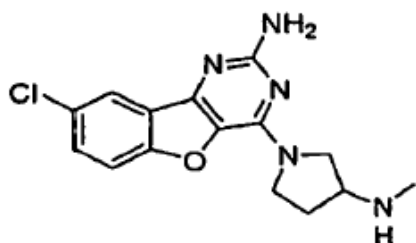
EM: 332,1. RMN ^1H (CDCl_3): 7,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,11-4,08 (m, 4H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,63-2,61 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,11-2,06 (m, 2H).

Ejemplo 11: (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



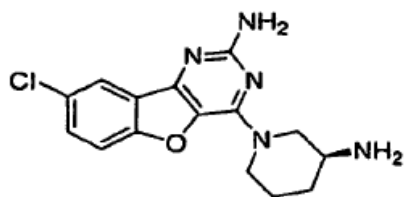
EM: 316,1. RMN ^1H (CDCl_3): 7,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 4,87-4,84 (m, 2H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,81-3,79 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 2H), 1,98-1,96 (m, 2H).

Ejemplo 12: 8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



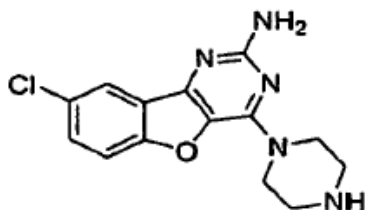
EM: 318,1. RMN ^1H (CD_3OD): 7,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 4,78-4,75 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,82-3,81 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 13: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-4-(3-amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



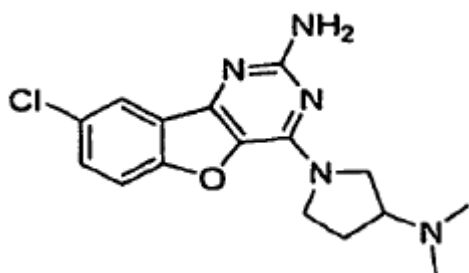
EM: 318,1. RMN ^1H (CD_3OD): 7,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 4,99-4,97 (m, 1H), 4,81-4,73 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 2,26-2,23 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H).

Ejemplo 14: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-piperazin-1-il-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



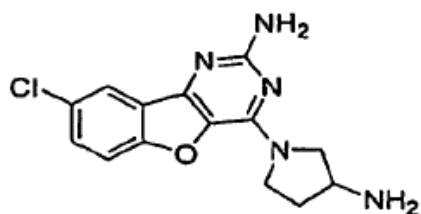
EM: 304,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,00 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,67-7,57 (m, 2H), 4,46-4,44 (m, 4H), 3,44-3,34 (m, 4H).

Ejemplo 15: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



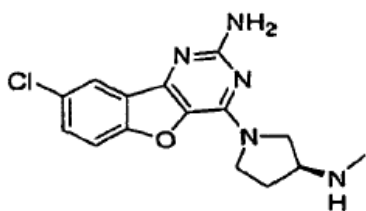
EM: 332,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 2H), 3,97-3,81 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,60-2,51 (m, 2H).

Ejemplo 16: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



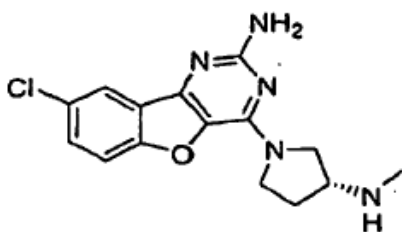
EM: 304,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,05 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 4,44-4,05 (m, 5H), 2,68-2,61 (m, 2H).

Ejemplo 17: (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



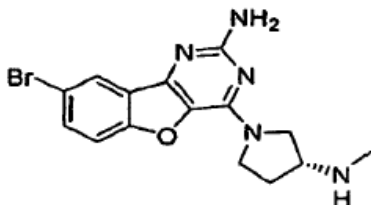
EM: 318,1. RMN ^1H (CDCl_3): 7,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 4,78-4,75 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,82-3,81 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 18: (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



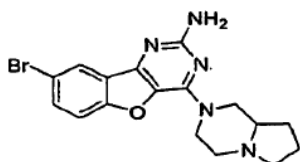
EM: 318,1. RMN ^1H (CDCl_3): 7,99 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 4,78-4,75 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,82-3,81 (m, 1H), 3,43-3,41 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 19: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8-bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



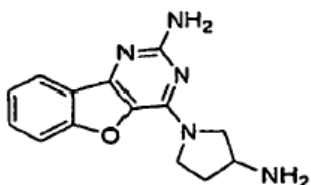
EM: 363,1. RMN ^1H (CDCl_3): 8,16 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 9,0,1,9$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,41-3,93 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,72-2,64 (m, 2H).

Ejemplo 20: Sal de ácido trifluoroacético de 8-bromo-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



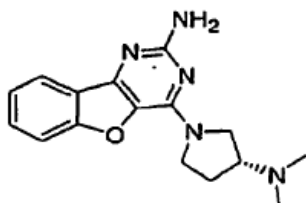
EM: 388,1. RMN ^1H (CDCl_3): 8,20 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,9,9,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,92-3,50 (m, 9H), 2,39-1,95 (m, 4H).

Ejemplo 21: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



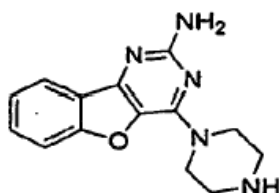
EM: 270,1. RMN ¹H (CD₃OD): 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,55-7,52 (m, 1H), 4,62-4,38 (m, 2H), 4,24-3,93 (m, 3H), 2,68-2,20 (m, 2H).

Ejemplo 22: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



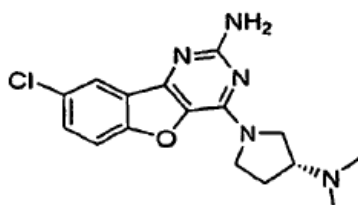
EM: 298,2. RMN ¹H (CD₃OD): 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,52-7,50 (m, 1H), 4,60-3,81 (m, 5H), 3,04 (s, 6H), 2,73-2,31 (m, 2H).

Ejemplo 23: Sal de ácido trifluoroacético de 4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



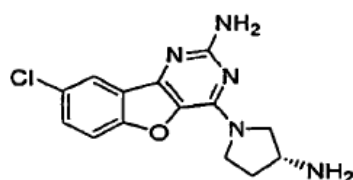
EM: 270,1. RMN ¹H (CD₃OD): 8,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 4H), 3,50-3,45 (m, 4H).

Ejemplo 24: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8-cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



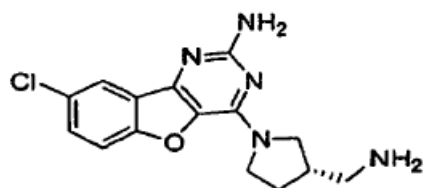
EM: 332,1. RMN ¹H (CD₃OD): 8,02 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 4,58-3,76 (m, 5H), 3,04 (s, 6H), 2,76-2,28 (m, 2H).

Ejemplo 25: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-4-(3-amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



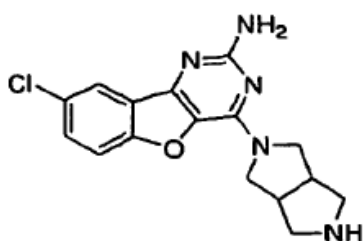
EM: 304,1. RMN ¹H (CD₃OD): 8,06-8,05 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 4,60-3,88 (m, 5H), 2,68-2,18 (m, 2H).

Ejemplo 26: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-4-(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



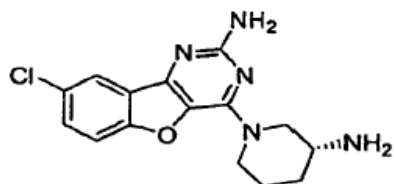
EM: 318,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,03 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 4,58-4,36 (m, 1H), 4,22-4,01 (m, 1,5H), 3,94-3,72 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 0,5H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,85-2,62 (m, 1H), 2,47-2,24 (m, 1H), 2,04-1,81 (m, 1H).

Ejemplo 27: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-(hexahidro-pirrol-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



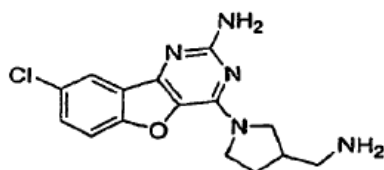
EM: 330,1.

Ejemplo 28: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-4-(3-amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



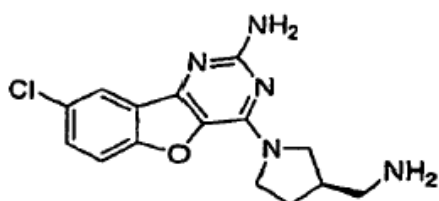
EM: 318,1.

Ejemplo 29: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



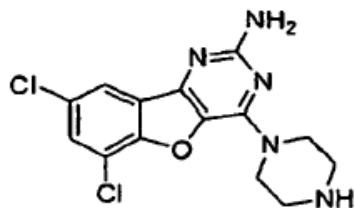
EM: 318,1.

Ejemplo 30: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



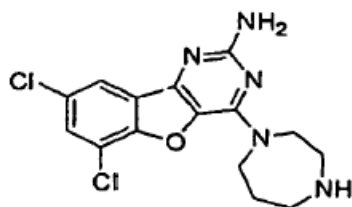
EM: 318,1.

Ejemplo 31: Sal de ácido trifluoroacético de 6,8-dicloro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



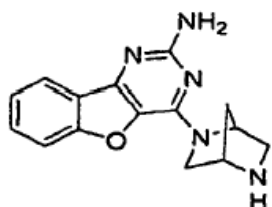
EM: 338,1.

Ejemplo 32: Sal de ácido trifluoroacético de 6,8-dicloro-4-[1.4]diazepan-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



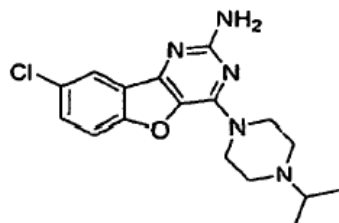
EM: 352,1.

Ejemplo 33: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



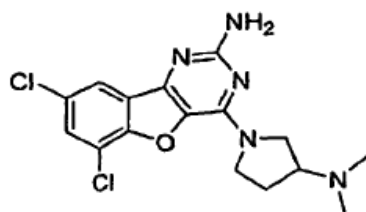
EM: 282,1.

Ejemplo 34: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



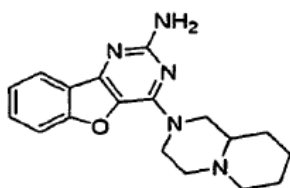
EM: 346,2.

Ejemplo 35: Sal de ácido trifluoroacético de 6,8-dicloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



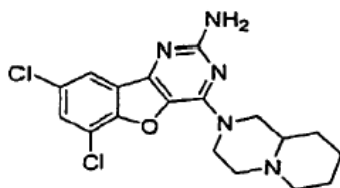
EM: 366,1.

Ejemplo 36: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



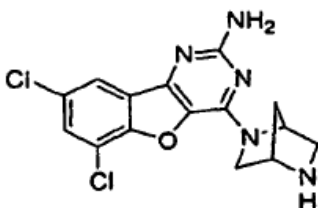
EM: 324,2.

Ejemplo 37: Sal de ácido trifluoroacético de 6,8-dicloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



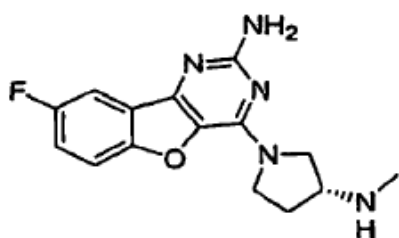
EM: 392,1.

Ejemplo 38: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-6,8-dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



EM: 350,1.

Ejemplo 39: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8-fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

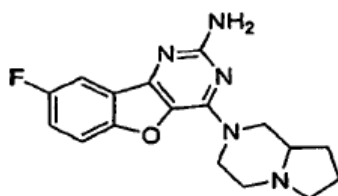


Etapla A: Éster etílico de ácido 3-amino-5-fluoro-benzofurano-2-carboxílico. A una disolución de 2,5-difluoro-benzonitrilo (10 g, 72,0 mmoles) en DMF (200 ml) se añadió éster etílico de ácido hidroxí-acético (8,6 ml, 86,4 mmoles) seguido de K_2CO_3 (43,7 g, 316 mmoles). Después de 24 h a 100 °C, la mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N (200 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N (100 ml), se secaron y se concentraron dando el producto deseado (3,35 g, 21%). RMN 1H ($CDCl_3$): 7,39 (dd, J = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapla B. El compuesto del título se preparó a partir de éster etílico de ácido 3-amino-5-fluoro-benzofurano-2-carboxílico usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 1, Etapas C-H. EM: 302,2. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,76-7,73 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 4,43-3,93 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,72-2,64 (m, 2H).

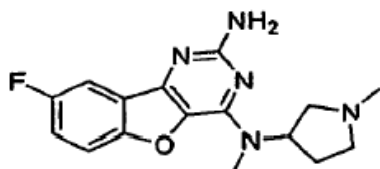
Los compuestos en los Ejemplos 40-43 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 39.

Ejemplo 40: Sal de ácido trifluoroacético de 8-fluoro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



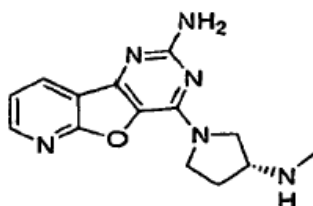
EM: 328,1. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,76-7,73 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 1H), 3,92-3,50 (m, 9H), 2,39-1,95 (m, 4H).

Ejemplo 41: Sal de ácido trifluoroacético de 8-fluoro-N⁴-metil-N⁴-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina.



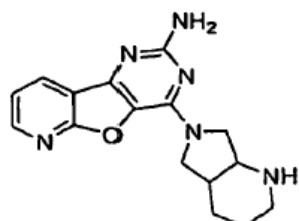
EM: 316,2.

Ejemplo 42: (R)-8-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina.



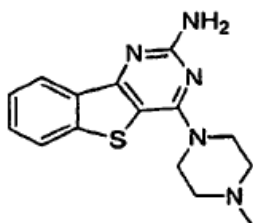
EM: 285,2. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,50 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,30-3,38 (m, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H).

Ejemplo 43: 8-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina.



EM: 311,2. RMN ¹H (CDCl₃): 8,50 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,23-4,04 (m, 2H), 3,82-3,62 (m, 2H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 1H), 1,90-1,52 (m, 4H).

5 Ejemplo 44: 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



10 Etapla A: Éster metílico de ácido 3-amino-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. A una disolución de 2-fluorobenzonitrilo (9,0 g, 74,3 mmoles) y metiltioglicolato (13,3 ml, 148,6 mmoles) en DMF (50 ml) a 0 °C se añadió *terc*-butóxido de potasio en porciones (16,7 g, 149 mmoles) durante 15 min con agitación vigorosa. La disolución naranja se calentó a ta y se agitó durante 1 h antes de verterse en 700 ml de agua con hielo vigorosamente agitada. El precipitado se filtró y se secó al aire dando un sólido amarillo pálido (13,6 g, 88%) que se usó sin purificación. RMN ¹H (CD₃OD): 8,16-8,12 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

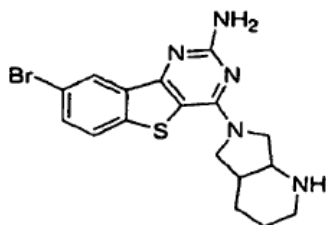
20 Etapla B: Clorhidrato de 2-amino-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol. Una suspensión de éster metílico de ácido 3-amino-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1,03 g, 5,0 mmoles) y clorhidrato de cloroformamida (800 mg, 7,0 mmoles) en diglima (8 ml) se calentó a 160 °C durante 1 h. La suspensión resultante se enfrió a ta y se filtró, y el sólido recogido se secó por succión dando el compuesto del título (1,14 g, 90%). RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73-7,47 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,18 (s, 0,6H), 7,05 (s, 0,6H), 6,92 (s, 0,6H).

30 Etapla C: 4-Cloro-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina. Una suspensión de clorhidrato de 2-amino-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-ol (179 mg, 0,7 mmoles), POCl₃ (1,5 ml) y *N,N*-dimetilanilina (0,15 ml) se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a ta y la suspensión resultante se añadió gota a gota a una disolución a 0 °C de NH₄OH ac. (19 g/l; 30 ml). La suspensión se filtró y el sólido recogido se secó dando 87 mg (52%) de un sólido en bruto, que se usó inmediatamente sin purificación.

35 Etapla D. Una disolución de 4-cloro-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina en bruto (30 mg, 0,13 mmoles) y *N*-metilpiperizina (0,03 ml, 0,27 mmoles) en EtOH se calentó a 70 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró y el residuo en bruto se purificó por FCC dando un sólido blanco (9,8 mg, 26%). EM: 300,4. RMN ¹H (CDCl₃): 8,34-8,27 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,98 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,56 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H).

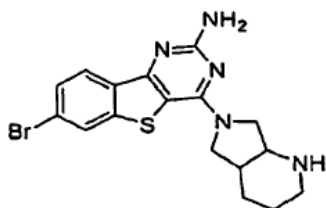
40 Los compuestos en los Ejemplos 45-83 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos preferentes, con alteraciones donde se indica.

45 Ejemplo 45: Sal de clorhidrato de 8-bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



50 EM: 405,1. RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,06-3,49 (m, 4H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,38-2,21 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,61-1,46 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 1H).

55 Ejemplo 46: Sal de ácido trifluoroacético de 7-bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

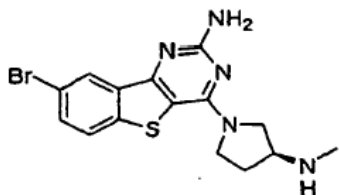


Etapas A: 2-Amino-7-bromo-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona. El compuesto del título fue usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 44, Etapas A y B. RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,44-8,42 (m, 1H), 8,14-8,10 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,61-7,46 (m, 1,5H), 7,42 (s, 0,5H), 7,29 (s, 0,5H), 7,17 (s, 0,5H).

Etapas B: Ácido (7-bromo-4-cloro-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fosforamídico. Una suspensión de 2-amino-7-bromo-1H-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona (864 mg, 3,0 mmoles), POCl_3 (2,5 ml) y *N,N*-dimetilanilina (765 μl , 6,0 mmoles) se calentó a 110 $^\circ\text{C}$ durante 3 h, se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$ y se vertió en una mezcla 1:1:1 de agua con hielo, acetonitrilo y NH_4OH ac. al 30% con agitación vigorosa. La mezcla se filtró y el sólido recogido se secó al aire dando un sólido verde pálido que se usó sin purificación (1,10 g, 92%).

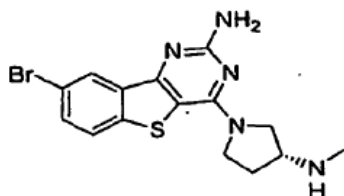
Etapas C: A una mezcla de ácido (7-bromo-4-cloro-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-il)-fosforamídico (100 mg, 0,25 mmoles) en EtOH (1,3 ml) se añadió éster terc-butílico de ácido octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-1-carboxílico (75 mg, 0,33 mmoles) y piridina (41 μl , 0,51 mmoles). Después de 2 h a 75 $^\circ\text{C}$, la disolución se enfrió a ta y se trató con HCl 12 N (0,3 ml). La mezcla se calentó a 75 $^\circ\text{C}$ durante 1 h, luego se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla se diluyó con NaHCO_3 ac. satd y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa dando el compuesto del título (20 mg, 20%). EM: 404,3. RMN ^1H (DMSO- d_6): 9,35-9,17 (s, 1H), 8,82-8,59 (s, 1H), 8,56-8,40 (s, 1H), 8,33-8,15 (m, 1H), 7,85-7,70 (m, 1H), 4,45-3,78 (m, 6H), 3,06-2,75 (m, 3H), 1,94-1,62 (m, 4H).

Ejemplo 47: Sal de clorhidrato de (S)-8-bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



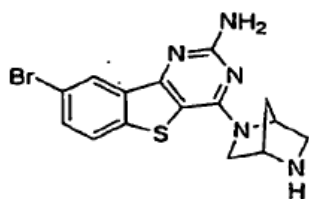
EM: 378,0. RMN ^1H (CDCl_3): 8,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 4,79 (s a, 2H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,21 (dt, $J = 12,7$, 6,6 Hz, 1H), 1,92 (dt, $J = 13,1$, 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 48: Sal de clorhidrato de (R)-8-bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



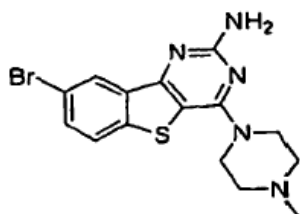
EM: 378,0. RMN ^1H (CDCl_3): 8,42 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,67-7,55 (m, 2H), 4,79 (s a, 2H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,21 (dt, $J = 12,7$, 6,6 Hz, 1H), 1,92 (dt, $J = 13,1$, 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 49: Sal de clorhidrato de (S,S)-8-bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



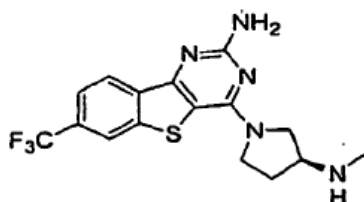
EM: 376,0. RMN ^1H (CDCl_3): 8,42 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,23-3,13 (m, 2H), 1,92 (q, $J = 9,9$ Hz, 2H).

Ejemplo 50: Sal de clorhidrato de 8-bromo-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



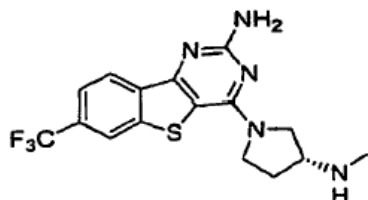
EM: 379,0. RMN ^1H (CDCl_3): 8,42-8,40 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,95 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,54 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 2,35 (s, 3H).

Ejemplo 51: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



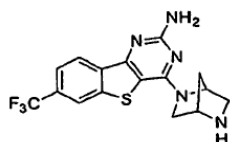
EM: 368,1. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 9,14-8,88 (m, 2H), 8,79-8,68 (m, 1H), 8,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,83-7,41 (m a, 1H), 4,35-3,88 (m, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H).

Ejemplo 52: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



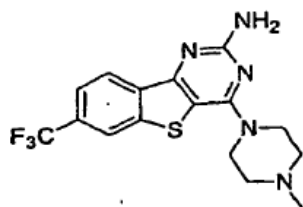
EM: 368,1. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 9,14-8,88 (m, 2H), 8,79-8,68 (m, 1H), 8,53 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,83-7,41 (m a, 1H), 4,35-3,88 (m, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,39-2,27 (m, 1H).

Ejemplo 53: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



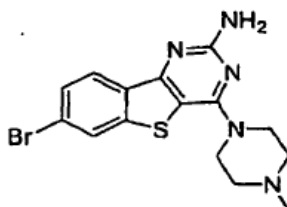
EM: 366,1. RMN ^1H (DMSO- d_6): 9,47 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,83-7,27 (m a, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,25-4,03 (m, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,28 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,04 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H).

Ejemplo 54: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



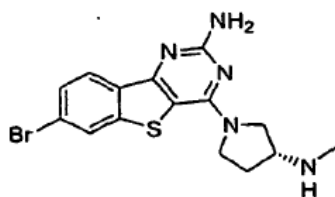
EM: 368,1. RMN ^1H (CD $_3$ OD): 8,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,6, 1,2$ Hz, 1H), 4,76-4,11 (m, 4H), 3,61-3,45 (m, 4H), 3,00 (s, 3H).

Ejemplo 55: Sal de ácido trifluoroacético de 7-bromo-4-(4-metil-piperazin-1-il)benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



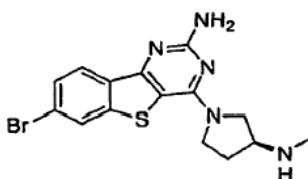
EM: 379,0. RMN ^1H (DMSO- d_6): 10,23 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,24-6,72 (m, 2H), 4,80-4,56 (m, 2H), 3,28-3,06 (m, 4H), 2,94-2,78 (m, 4H).

Ejemplo 56: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-7-bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



EM: 379,0. RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,97-8,76 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,22-3,89 (m, 6H), 2,72-2,63 (m, 3H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H).

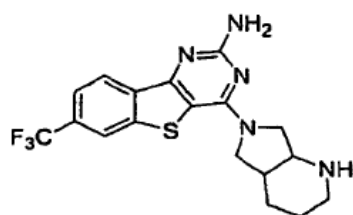
Ejemplo 57: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-7-bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



EM: 379,0. RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,97-8,76 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,22-3,89 (m, 6H), 2,72-2,63 (m, 3H), 2,46-2,37 (m, 1H), 2,36-2,25 (m, 1H).

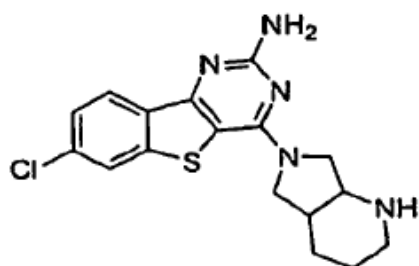
Ejemplo 58: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-

d]pirimidin-2-ilamina.



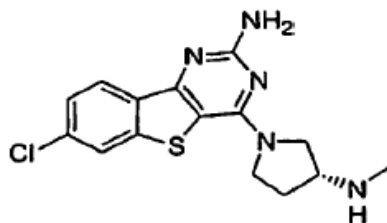
EM: 394,1. RMN ^1H (DMSO- d_6): 9,25 (s a, 1H), 9,02-8,62 (m a, 2H), 8,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,87-7,42 (m, 1H), 4,43-3,44 (m, 5H), 3,29-3,14 (m, 1H), 2,99-2,80 (m, 2H), 1,79 (s, 1H), 1,66 (s, 1H).

Ejemplo 59: Sal de ácido trifluoroacético de 7-cloro-4-(octahidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



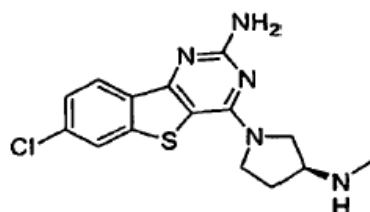
EM: 360,1. RMN ^1H (CD $_3$ OD): 8,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 4,46-3,98 (m, 5H), 3,47-3,37 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H).

Ejemplo 60: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-7-cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



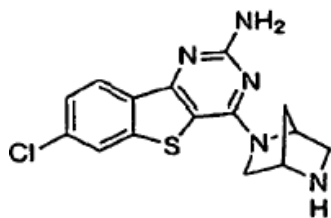
EM: 334,1. RMN ^1H (CD $_3$ OD): 6,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,11 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 2,92-2,65 (m, 4H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 3H), 1,24-1,10 (m, 1H), 1,04-0,89 (m, 1H).

Ejemplo 61: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-7-cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



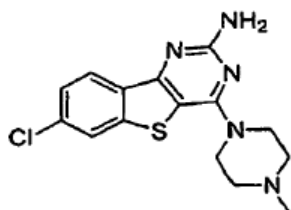
EM: 334,1. RMN ^1H (CD $_3$ OD): 6,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,11 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 2,92-2,65 (m, 4H), 2,63-2,54 (m, 1H), 1,41-1,34 (m, 3H), 1,24-1,10 (m, 1H), 1,04-0,89 (m, 1H).

Ejemplo 62: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-7-cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



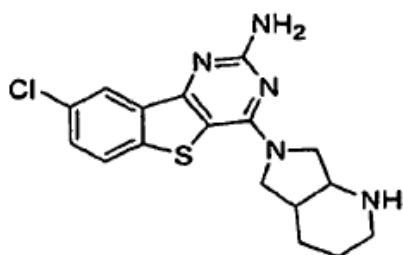
EM: 332,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 3,64-3,51 (m, 2H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H).

Ejemplo 63: Sal de ácido trifluoroacético de 7-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



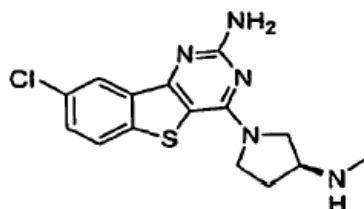
EM: 334,1. RMN ^1H (CD_3OD): 7,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 3,35-2,51 (m, 4H), 2,20 (s, 4H), 1,68 (s, 3H).

Ejemplo 64: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-(octahidro-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



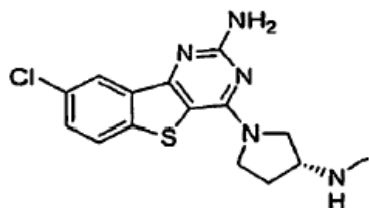
EM: 360,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,7$, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 4,50-3,93 (m, 5H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,17-3,06 (m, 1H), 3,05-2,90 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H).

Ejemplo 65: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-8-cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



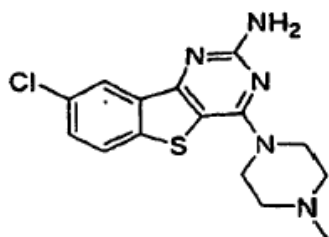
EM: 334,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 4,39-4,14 (m, 4H), 4,11-4,01 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H).

Ejemplo 66: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8-cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



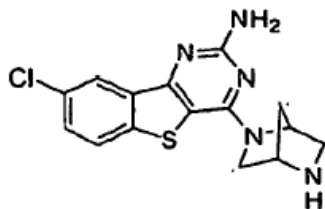
EM: 334,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 4,39-4,14 (m, 4H), 4,11-4,01 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 1H),

Ejemplo 67: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



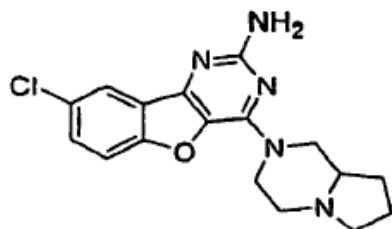
EM: 334,01. RMN ^1H (CD_3OD): 8,35 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 4,70-3,86 (m, 4H), 3,53 (s, 4H), 2,99 (s, 3H).

Ejemplo 68: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-8-cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



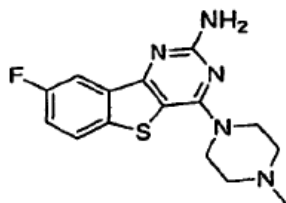
EM: 332,0. RMN ^1H (CD_3OD): 8,35 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 1H), 5,54-5,45 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,36-4,14 (m, 2H), 3,66-3,50 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H),

Ejemplo 69: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



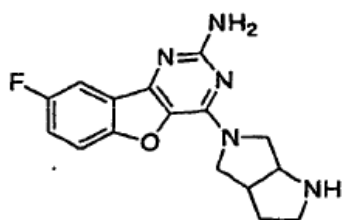
EM: 344,1.

Ejemplo 70: Sal de ácido trifluoroacético de 8-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



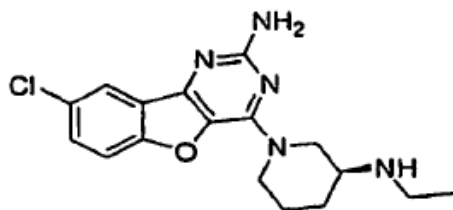
EM: 318,0.

Ejemplo 71: Sal de ácido trifluoroacético de 8-fluoro-4-(hexahidro-pirrolo[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



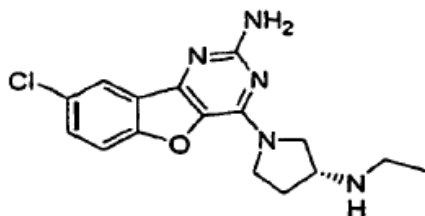
EM: 314,2.

Ejemplo 72: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-8-cloro-4-(3-etilamino-piperidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



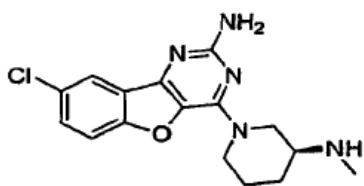
EM: 346,2. RMN ^1H (CD_3OD): 8,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 4,62-3,86 (m, 5H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,68-2,35 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 73: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8-cloro-4-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



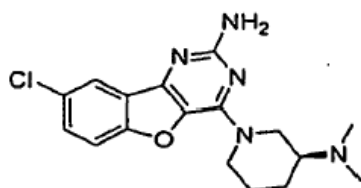
EM: 332,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 4,62-3,86 (m, 5H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,68-2,35 (m, 2H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 74: Sal de citrato de (S)-8-cloro-4-(3-metilamino-piperidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



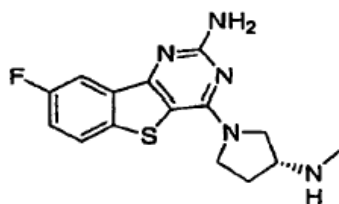
EM: 332,1.

Ejemplo 75: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-8-cloro-4-(3-dimetilamino-pirperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3.2-d]pirimidin-2-ilamina.



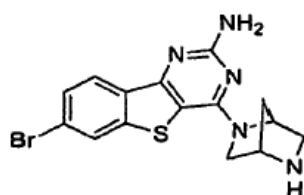
EM: 346,2.

Ejemplo 76: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8-fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3.2-d]pirimidin-2-ilamina.



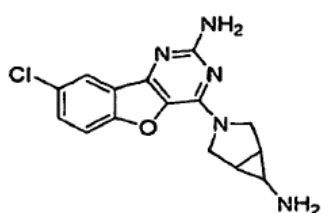
EM: 318,0.

Ejemplo 77: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-7-bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3.2-d]pirimidin-2-ilamina.



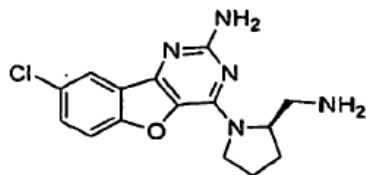
EM: 377,3.

Ejemplo 78: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(6-amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3.2-d]pirimidin-2-ilamina.



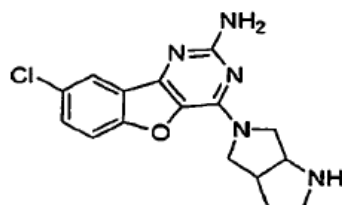
EM: 316,1.

Ejemplo 79: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-4-(2-aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



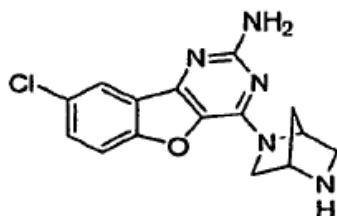
EM: 318,1.

Ejemplo 80: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



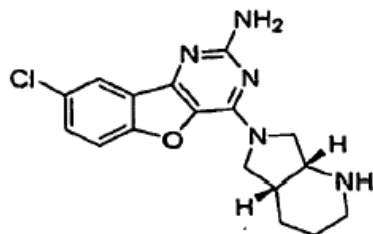
EM: 330,1. RMN ^1H (CD_3OD): 8,05 (s, 1H), 7,75-7,62 (m, 2H), 4,58-3,93 (m, 5H), 3,55-3,33 (m, 3H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H),

Ejemplo 81: Sal de ácido trifluoroacético de (R,R)-8-cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



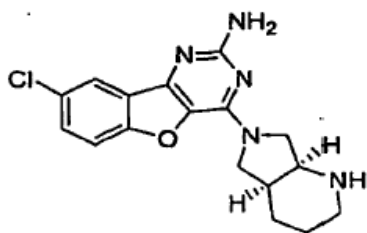
EM: 316,1.

Ejemplo 82: Sal de citrato de (R,R)-8-cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



EM: 344,1.

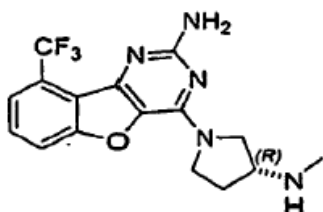
Ejemplo 83: Sal de citrato de 8-cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina citrato sal.



EM: 344,1.

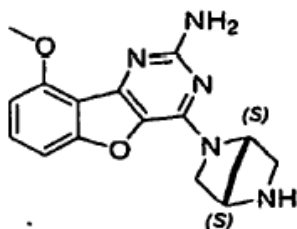
Los compuestos en los Ejemplos 84-163 se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos preferentes.

Ejemplo 84: Sal de citrato de (R)-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



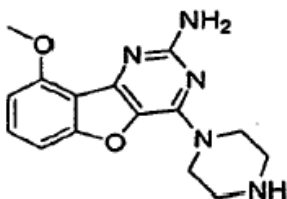
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{16}F_3N_5O$, 351,1; m/z hallada, 352,3 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,70 (d, $J = 8,38$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,54$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,94$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,17-3,60 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H).

Ejemplo 85: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{17}N_5O_2$, 311,1; m/z hallada, 312,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,78-7,68 (m, 1H), 7,39-7,27 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 5,77 (s, 0,5H), 5,50 (m, 0,5H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,42 y 4,33 (AB, $J_{AB} = 12,1$ Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,03 y 3,99 (AB, $J_{AB} = 13,3$ Hz, 1H), 3,74-3,44 (m, 2H), 2,48-2,20 (m, 2H).

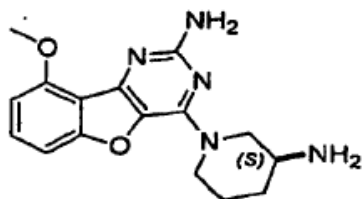
Ejemplo 86: Sal de ácido trifluoroacético de 9-metoxi-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{17}N_5O_2$, 299,1; m/z hallada, 300,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,73 (t, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,46$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,19$ Hz, 1H), 4,57-4,38 (m, 4H), 4,16-4,09 (m, 3H), 3,54-3,45 (m, 4H).

Ejemplo 87: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-4-(3-amino-piperidin-1-il)-9-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

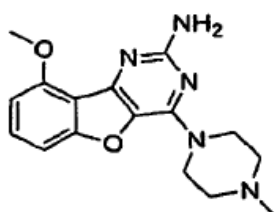
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{19}N_5O_2$, 313,1; m/z hallada, 314,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,72 (t, $J = 8,36$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,49$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,20$ Hz, 1H), 4,63-4,50 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 2,37-2,19 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H).

15 Ejemplo 88: Sal de ácido trifluoroacético de 9-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

20

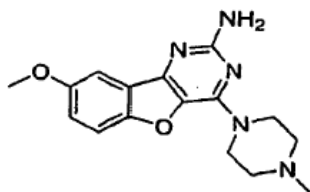


25

EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{19}N_5O_2$, 313,1; m/z hallada, 314,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,74 (t, $J = 8,35$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,47$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,22$ Hz, 1H), 4,81 (s, 3H), 4,13 (s, 4H), 3,79-3,43 (m, 4H), 3,01 (s, 3H).

30 Ejemplo 89: Sal de ácido trifluoroacético de 8-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

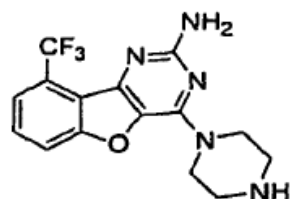
35



40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{19}N_5O_2$, 313,1; m/z hallada, 314,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,58 (d, $J = 9,23$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,54$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 9,22, 2,63$ Hz, 1H), 4,83 (s, 3H), 3,88-3,80 (m, 4H), 3,58-3,34 (m, 4H), 2,92 (s, 3H).

45 Ejemplo 90: Sal de citrato de 4-piperazin-1-il-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

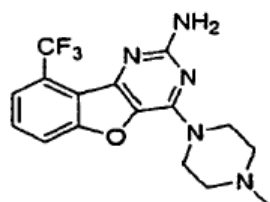
50



55 EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{14}F_3N_5O$, 337,1; m/z hallada, 338,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,72 (d, $J = 8,37$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,59$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,91, 7,91$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 4H), 3,07-2,98 (m, 4H).

Ejemplo 91: Sal de citrato de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

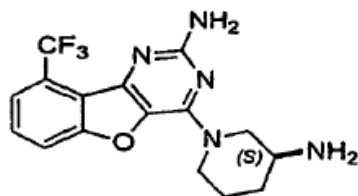
60



65

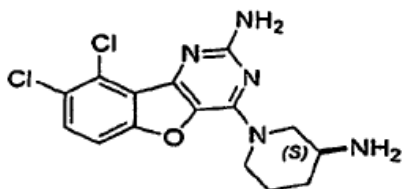
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{16}F_3N_5O$, 351,1; m/z hallada, 352,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,72 (d, $J = 8,33$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,55$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,94$, 7,94 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,13-4,02 (m, 4H), 2,61-2,50 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 92: Sal de citrato de (S)-4-(3-amino-piperidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



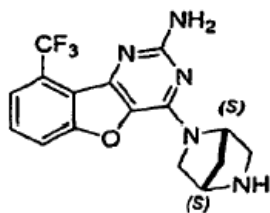
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{16}F_3N_5O$, 351,1; m/z hallada, 352,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,73 (d, $J = 8,30$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,54$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,96$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,73-4,68 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 13,26$ Hz, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 1H),

Ejemplo 93: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-4-(3-amino-piperidin-1-il)-8,9-dicloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



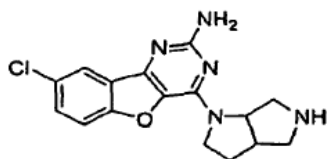
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{15}Cl_2N_5O$, 352,1; m/z hallada, 353,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,90 (dd, $J = 8,99$, 3,64 Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 9,01$, 3,58 Hz, 1H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,95-1,81 (m, 2H).

Ejemplo 94: Sal de citrato de (S,S)-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



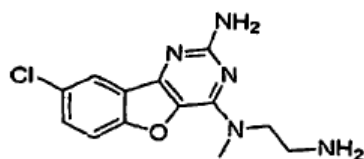
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{15}Cl_2N_5O$, 349,1; m/z hallada, 350,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,71 (d, $J = 8,21$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,34$ Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,24-3,09 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 1H).

Ejemplo 95: Sal de ácido trifluoroacético de (cis)-8-cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



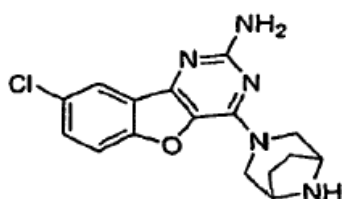
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{16}ClN_5O$, 329,1; m/z hallada, 330,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,02-7,97 (m, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,48-4,12 (m, 2H), 3,89-3,69 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 2H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,41-2,23 (m, 1H), 2,16-1,99 (m, 1H),

Ejemplo 96: Sal de ácido trifluoroacético de N⁴-(2-amino-etil)-8-cloro-N⁴-metil-benzo[4.5]furo[3.2-d]pirimidin-2,4-ilamina.



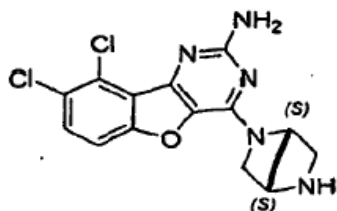
EM (ESI): masa calcd. para C₁₃H₁₄ClN₅O, 292,1; m/z hallada, 292,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 8,06 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,77-7,68 (m, 2H), 4,24-4,07 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,40 (t, J = 5,87 Hz, 2H).

Ejemplo 97: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzo[4.5]furo[3.2-d]pirimidin-2-ilamina.



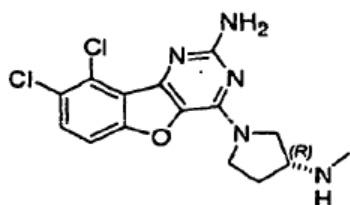
EM (ESI): masa calcd. para C₁₆H₁₆ClN₅O, 329,1; m/z hallada, 330,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 8,11-8,10 (m, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 5,07 (d, J = 13,50 Hz, 2H), 4,37-4,31 (m, 2H), 3,95-3,70 (m, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,13-2,05 (m, 2H).

Ejemplo 98: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-8,9-dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3.2-d]pirimidin-2-ilamina.



EM (ESI): masa calcd. para C₁₅H₁₃Cl₂N₅O, 349,1; m/z hallada, 351,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 7,90 (d, J = 8,99 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 5,88-5,38 (m, 1H), 4,78-4,65 (m, 1H), 4,55-3,91 (m, 2H), 3,75-3,49 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 1H).

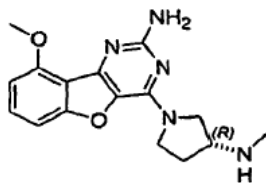
Ejemplo 99: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8,9-dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3.2-d]pirimidin-2-ilamina.



EM (ESI): masa calcd. para C₁₅H₁₅Cl₂N₅O, 352,1; m/z hallada, 353,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (CD₃OD): 7,87 (d, J = 9,02 Hz, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 4,67-3,83 (m, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,76-2,27 (m, 2H).

Ejemplo 100: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-9-metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3.2-d]pirimidin-2-ilamina.

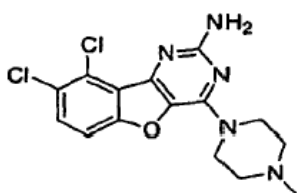
5



10 EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{19}N_5O_2$, 313,1; m/z hallada, 314,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,70 (t, $J = 8,37$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,50$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,15$ Hz, 1H), 4,62-4,25 (m, 2H), 4,21-3,92 (m, 6H), 2,88-2,81 (m, 3H), 2,73-2,27 (m, 2H).

15 Ejemplo 101: Sal de ácido trifluoroacético de 8,9-dicloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

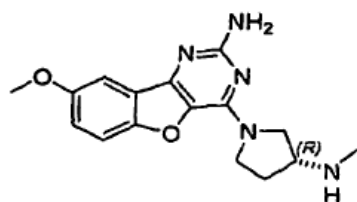
20



25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{15}Cl_2N_5O$, 351,1; m/z hallada, 353,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,89 (d, $J = 9,00$ Hz, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 3,67-3,45 (m, 4H), 3,37-3,26 (m, 4H), 3,01 (s, 3H).

30 Ejemplo 102: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8-metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

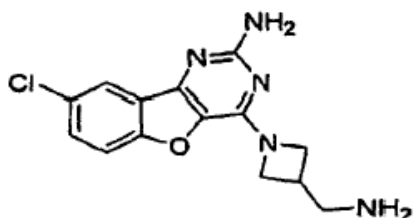
35



40 EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{19}N_5O_2$, 313,1; m/z hallada, 314,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,57 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,60$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 9,23, 2,66$ Hz, 1H), 4,54-4,16 (m, 2H), 4,15-3,88 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,64-2,43 (m, 1H), 2,41-2,16 (m, 1H).

45 Ejemplo 103: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-aminometil-azetidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

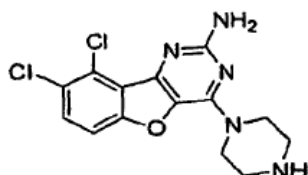
50



55 EM (ESI): masa calcd. para $C_{14}H_{14}ClN_5O$, 303,1; m/z hallada, 304,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,06-8,01 (m, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 4,68-4,39 (m, 2H), 4,36-4,09 (m, 1H), 3,40 (d, $J = 7,53$ Hz, 2H), 3,33-3,26 (m, 2H).

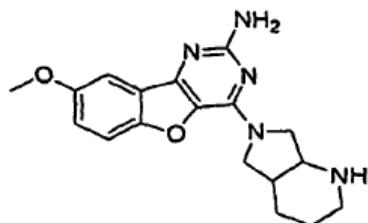
60 Ejemplo 104: Sal de ácido trifluoroacético de 8,9-dicloro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.

65



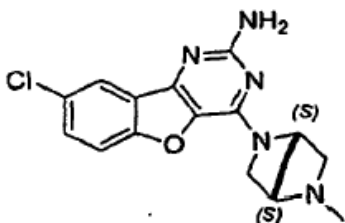
EM (ESI): masa calcd. para $C_{14}H_{13}Cl_2N_5O$, 337,1; m/z hallada, 339,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,91-7,86 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 4,53-4,38 (m, 4H), 3,54-3,44 (m, 4H).

Ejemplo 105: Sal de ácido trifluoroacético de (cis)-8-metoxi-4-(octahidro-pirroló[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



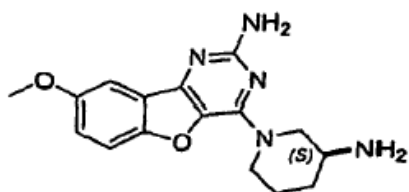
EM (ESI): masa calcd. para $C_{18}H_{21}N_5O_2$, 339,1; m/z hallada, 340,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,70-7,61 (m, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 4,66-4,38 (m, 1H), 4,27-3,98 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,21-2,83 (m, 3H), 2,09-1,84 (m, 4H).

Ejemplo 106: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-8-cloro-4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



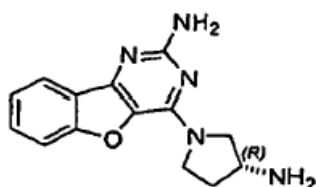
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}ClN_5O$, 329,1; m/z hallada, 330,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,06 (s, 1H), 7,81-7,67 (m, 2H), 5,79-5,71 (m, 0,5H), 5,54-5,43 (m, 0,5H), 4,69-4,49 (m, 2H), 4,44-4,30 (m, 1H), 4,25-3,94 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,70-2,35 (m, 3H).

Ejemplo 107: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-4-(3-amino-piperidin-1-il)-8-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



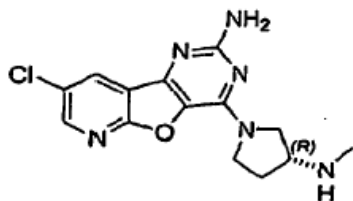
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{19}N_5O_2$, 313,1; m/z hallada, 314,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,67 (d, $J = 9,23$ Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 9,21, 2,64$ Hz, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 5H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 108: (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-amina.



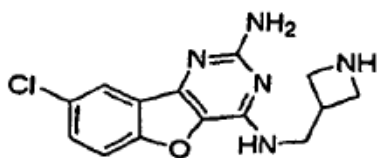
EM (ESI): masa calcd. para $C_{14}H_{15}N_5O$, 269,1; m/z hallada, 270,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (DMSO): 7,89 (d, $J = 7,75$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,35$ Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 5,92-5,86 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 2H), 2,54-2,45 (m, 3H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H).

Ejemplo 109: (R)-3-Cloro-8-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina.



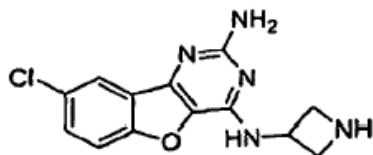
EM (ESI): masa calcd. para $C_{14}H_{15}ClN_6O$, 318,1; m/z hallada, 319,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,56 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 2,34$ Hz, 1H), 4,52-3,85 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,59-2,42 (m, 1H), 2,40-2,21 (m, 1H),

Ejemplo 110: Sal de ácido trifluoroacético de N^4 -azetidin-3-ilmetil-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina.



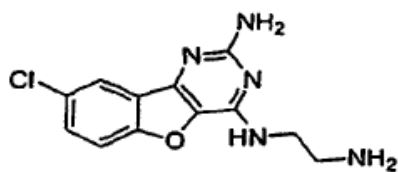
EM (ESI): masa calcd. para $C_{14}H_{14}ClN_5O$, 303,1; m/z hallada, 304,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,05 (d, $J = 1,95$ Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 4,19 (t, $J = 10,09$ Hz, 2H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,92 (d, $J = 6,49$ Hz, 2H), 3,41-3,35 (m, 1H),

Ejemplo 111: Sal de ácido trifluoroacético de N^4 -(2-amino-etil-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina.



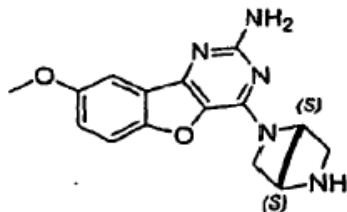
EM (ESI): masa calcd. para $C_{13}H_{12}ClN_5O$, 289,1; m/z hallada, 290,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,09-8,04 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 5,18-5,06 (m, 1H), 4,55-4,38 (m, 4H).

Ejemplo 112: Sal de ácido trifluoroacético de N^4 -(2-amino-etil-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina.



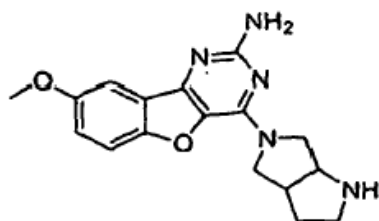
EM (ESI): masa calcd. para $C_{12}H_{12}ClN_5O$, 277,1; m/z hallada, 278,9 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,09-8,05 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H).

Ejemplo 113: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



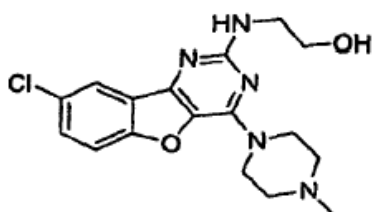
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{17}N_5O_2$, 311,1; m/z hallada, 312,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,71-7,60 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 5,86-5,70 (m, 1H), 5,57-5,39 (m, 1H), 4,76-4,59 (m, 1H), 4,50-4,23 (m, 1H), 4,13-3,85 (m, 4H), 3,72-3,50 (m, 2H), 2,51-2,16 (m, 2H).

Ejemplo 114: Sal de ácido trifluoroacético de (cis)-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-8-metoxi-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



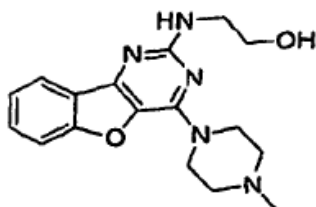
EM (ESI): masa calcd. para $C_{17}H_{19}N_5O_2$, 325,1; m/z hallada, 326,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,65 (d, $J = 9,22$ Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,41-7,30 (m, 1H), 4,65-4,44 (m, 2H), 4,26-4,00 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,60-3,37 (m, 3H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H).

Ejemplo 115: 2-[8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol.



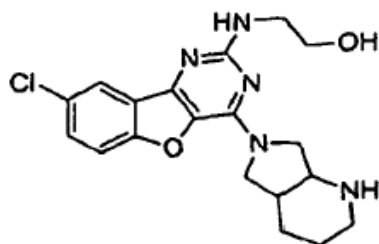
EM (ESI): masa calcd. para $C_{17}H_{20}ClN_5O_2$, 361,8; m/z hallada, 362,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,97 (d, $J = 1,64$ Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 5,23 (t, $J = 5,80$ Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 4H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,65-3,59 (m, 2H), 2,61-2,50 (m, 4H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 116: 2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol.



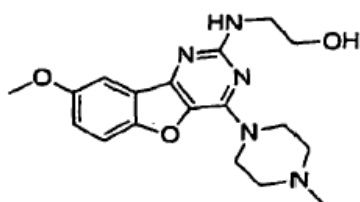
EM (ESI): masa calcd. para $C_{17}H_{21}N_5O_2$, 327,4; m/z hallada, 328,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,01 (d, $J = 7,68$ Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 5,27 (t, $J = 5,63$ Hz, 1H), 4,11-4,02 (m, 4H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 117: (cis)-2-[8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol.



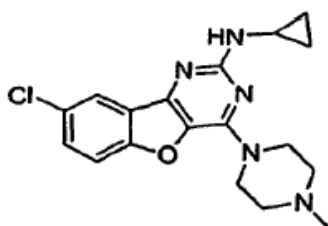
EM (ESI): masa calcd. para $C_{19}H_{22}ClN_5O_2$, 387,8; m/z hallada, 388,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,97-7,94 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 5,27-5,21 (m, 1H), 4,18-3,96 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,81-3,55 (m, 4H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,48-2,27 (m, 1H), 1,93-1,47 (m, 5H).

Ejemplo 118: 2-[8-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol.



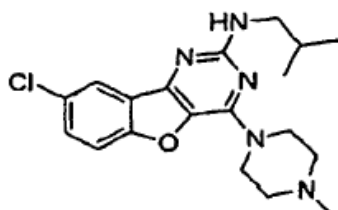
EM (ESI): masa calcd. para $C_{18}H_{23}N_5O_3$, 357,4; m/z hallada, 358,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,42-7,37 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,11-4,03 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 5H), 3,67-3,61 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 119: [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-ciclopropil-amina.



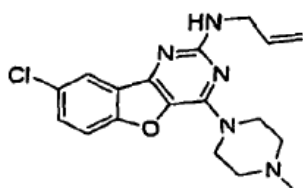
EM (ESI): masa calcd. para $C_{18}H_{20}ClN_5O$, 357,8; m/z hallada, 358,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,02 (d, $J = 2,03$ Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 4,12-3,97 (m, 4H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 0,80-0,73 (m, 2H), 0,57-0,52 (m, 2H).

Ejemplo 120: [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-isobutil-amina.



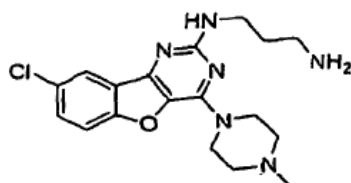
EM (ESI): masa calcd. para $C_{19}H_{24}ClN_5O$, 373,8; m/z hallada, 374,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,03 (d, $J = 2,06$ Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 4H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,71$ Hz, 6H).

Ejemplo 121: Alil-[8-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-amina.



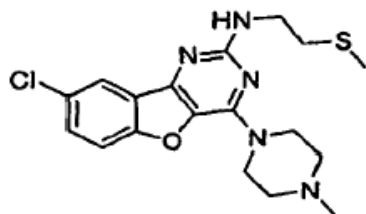
EM (ESI): masa calcd. para $C_{18}H_{20}ClN_5O$, 357,8; m/z hallada, 358,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,02 (d, $J = 2,06$ Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 6,03-5,92 (m, 1H), 5,28-5,24 (m, 1H), 5,15-5,11 (m, 1H), 4,12-4,02 (m, 4H), 2,62-2,56 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 122: N^1 -[8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-propano-1,3-diamina.



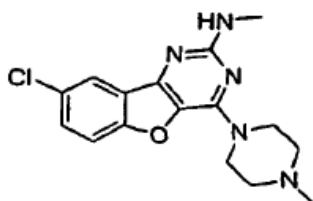
EM (ESI): masa calcd. para $C_{17}H_{21}ClN_6O$, 360,8; m/z hallada, 361,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,00 (d, $J = 2,03$ Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 5,09 (t, $J = 5,91$ Hz, 1H), 4,12-3,98 (m, 4H), 3,54 (dd, $J = 11,90, 5,97$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 5,94$ Hz, 2H), 2,58-2,54 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 123: [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-(2-metilsulfanil-etil)-amina.



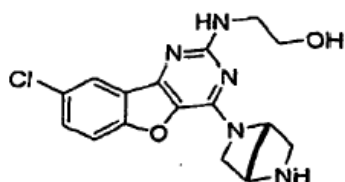
EM (ESI): masa calcd. para $C_{18}H_{22}ClN_5OS$, 391,9; m/z hallada, 392,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,02 (d, $J = 2,07$ Hz, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,65 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,66-2,58 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 124: [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metil-amina.



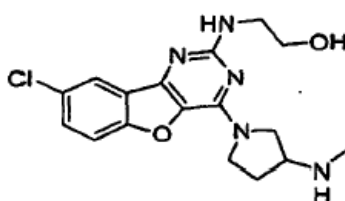
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{18}ClN_5O$, 331,8; m/z hallada, 332,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,01 (d, $J = 1,66$ Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,13-3,98 (m, 4H), 3,02 (d, $J = 5,07$ Hz, 3H), 2,58-2,53 (m, 4H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 125: (S,S)-2-[8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol.



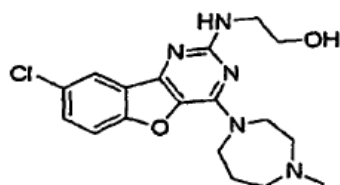
EM (ESI): masa calcd. para $C_{17}H_{18}ClN_5O_2$, 359,8; m/z hallada, 360,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,98 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 5,30-5,25 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,25-3,09 (m, 2H), 2,02-1,88 (m, 2H).

Ejemplo 126: 2-[8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol.



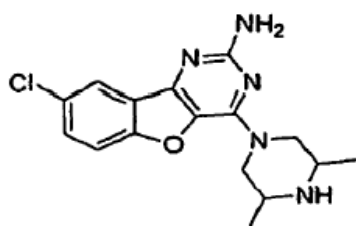
EM (ESI): masa calcd. para $C_{17}H_{20}ClN_5O_2$, 361,8; m/z hallada, 362,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,97 (d, $J = 2,07$ Hz, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 5,29-5,24 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 3H), 3,65-3,59 (m, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,72-1,48 (m, 2H).

Ejemplo 127: 2-[8-Cloro-4-(4-metil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol.



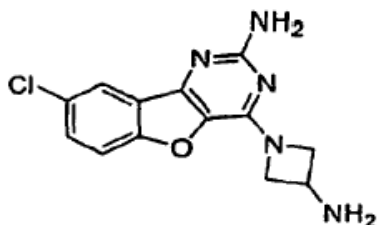
EM (ESI): masa calcd. para $C_{18}H_{22}ClN_5O_2$, 375,8; m/z hallada, 376,2 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 7,97 (d, $J = 1,69$ Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 5,22 (t, $J = 5,70$ Hz, 1H), 4,17-3,92 (m, 4H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,65-3,56 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 2H).

Ejemplo 128: Sal de ácido trifluoroacético de 8-cloro-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



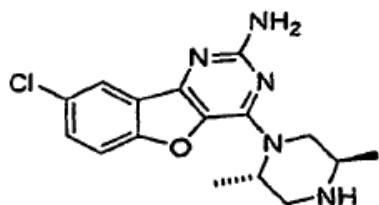
El compuesto del título se preparó como una mezcla de estereoisómeros cis y trans. EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{18}N_5ClO$, 331,8; m/z hallada, 332,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,98 (d, $J = 1,88$ Hz, 1H), 7,65 (dt, $J = 9,00, 5,48$ Hz, 2H), 5,16 (dd, $J = 14,43, 2,11$ Hz, 2H), 3,49 (ddd, $J = 11,47, 6,67, 3,50$ Hz, 2H), 1,37 (d, $J = 6,56$ Hz, 6H).

Ejemplo 129: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-amino-azetidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



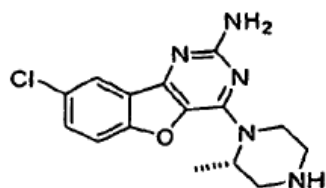
EM (ESI): masa calcd. para $C_{13}H_{12}N_5ClO$, 289,7; m/z hallada, 290,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($DMSO-d_6$): 9,11-8,51 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,95$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,96, 1,61$ Hz, 1H), 7,39-7,03 (m, 1H), 4,78-4,54 (m, 2H), 4,51-4,34 (m, 2H), 4,34-4,22 (m, 2H).

Ejemplo 130: Sal de ácido trifluoroacético de (2S,5R)-8-cloro-4-(2,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



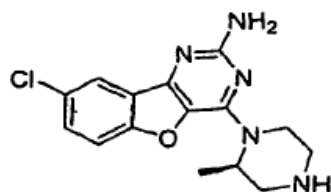
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{18}N_5ClO$, 331,8; m/z hallada, 332,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,00-7,96 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 5,40-5,28 (m, 1H), 3,97-3,70 (m, 2H), 3,59 (dd, $J = 13,59, 5,24$ Hz, 1H), 1,48 (d, $J = 7,00$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,91$ Hz, 1H).

Ejemplo 131: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-8-cloro-4-(2-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



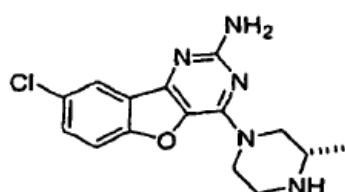
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}N_5ClO$, 317,8; m/z hallada, 318,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,13-8,03 (m, 1H), 7,83-7,64 (m, 2H), 5,60-5,47 (m, 1H), 5,22-5,14 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 1H), 1,57 (d, $J = 7,12$ Hz, 3H).

Ejemplo 132: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8-cloro-4-(2-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



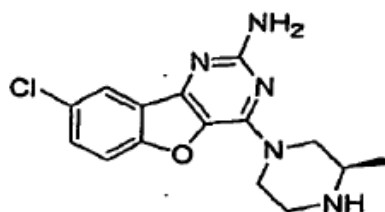
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}N_5ClO$, 317,8; m/z hallada, 318,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,03-7,93 (m, 1H), 7,71-7,57 (m, 2H), 5,53-5,37 (m, 1H), 5,16-5,03 (m, 1H), 3,79-3,59 (m, 1H), 3,49 (d, $J = 12,83$ Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,31-3,23 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 7,12$ Hz, 3H).

Ejemplo 133: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-8-cloro-4-(5-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



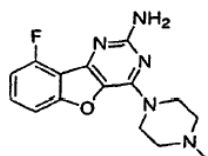
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}N_5ClO$; 317,8; m/z hallada, 318,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,10-8,02 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 2H), 5,11 (t, $J = 13,80$ Hz, 1H), 3,88-3,68 (m, 1H), 3,70-3,44 (m, 1H), 3,38 (dt, $J = 12,98, 12,88$, 3,29 Hz, 1H), 1,46 (d, $J = 6,42$ Hz, 3H).

Ejemplo 134: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8-cloro-4-(5-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



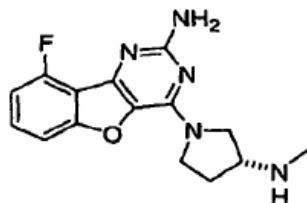
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}N_5ClO$, 317,8; m/z hallada, 318,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,12-8,03 (m, 1H), 7,82-7,71 (m, 2H), 5,22-5,05 (m, 2H), 3,91-3,70 (m, 1H), 3,69-3,47 (m, 3H), 3,44-3,32 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 7,16$ Hz, 1H).

Ejemplo 135: Sal de ácido trifluoroacético de 9-fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



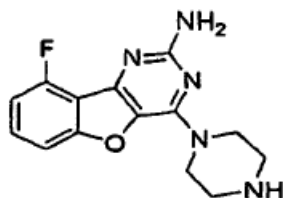
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}N_5FO$; 301,3; m/z hallada, 302,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,68 (td, $J = 8,38$, 5,51 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,27$ Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 3,61-3,28 (m, 4H), 2,90 (s, 3H).

5 Ejemplo 136: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-9-fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



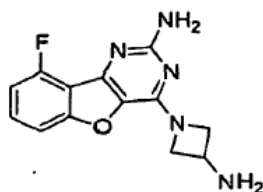
15 EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}N_5FO$, 301,3; m/z hallada, 302,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,66 (td, $J = 8,31$, 5,54 Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,57$ Hz, 1H), 7,26-7,11 (m, 1H), 4,61-3,68 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,67-2,15 (m, 2H).

20 Ejemplo 137: Sal de ácido trifluoroacético 9-fluoro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



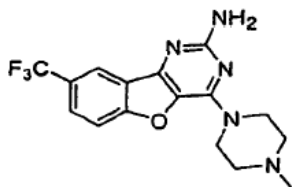
25 EM (ESI): masa calcd. para $C_{14}H_{14}N_5FO$, 287,3; m/z hallada, 288,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,76 (dt, $J = 8,37$, 5,50 Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,24$ Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 4,64-4,29 (m, 4H), 3,53-3,38 (m, 3H).

30 Ejemplo 138: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-amino-azetidin-1-il)-9-fluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



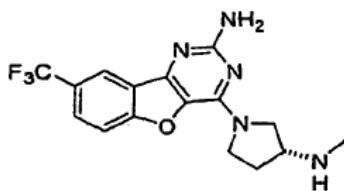
35 EM (ESI): masa calcd. para $C_{13}H_{12}N_5FO$, 273,3; m/z hallada, 374,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,79-7,71 (m, 1H), 7,64-7,52 (m, 1H), 7,33-7,24 (m, 1H), 5,08-4,85 (m, 2H), 4,73-4,50 (m, 2H), 4,50-4,35 (m, 1H).

40 Ejemplo 139: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



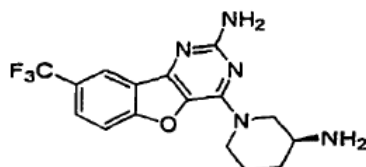
45 EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{16}F_3N_5O$, 351,3; m/z hallada, 352,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,36 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,96$, 1,77 Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,89$ Hz, 1H), 3,59-3,30 (m, 4H), 2,91 (s, 3H).

50 Ejemplo 140: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



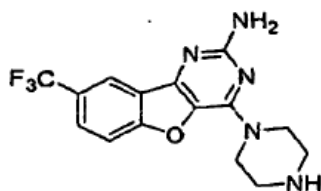
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{16}N_5F_3O$, 351,1; m/z hallada, 352,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,35 (s, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,99, 1,69$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,88$ Hz, 1H), 4,59-3,73 (m, 5H), 2,76 (s, 3H), 2,65-2,08 (m, 2H).

Ejemplo 141: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-4-(3-amino-piperidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



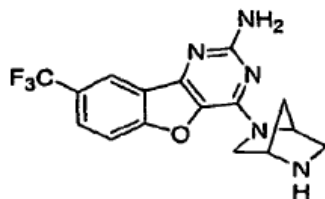
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{16}N_5F_3O$, 351,3; m/z hallada, 352,1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD): 8,46 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,94, 1,62$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,90$ Hz, 1H), 4,62-4,52 (m, 1H), 3,96 (dd, $J = 13,56, 8,28$ Hz, 2H), 3,62-3,50 (m, 1H), 2,38-2,16 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 142: Sal de ácido trifluoroacético de 4-piperazin-1-il-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



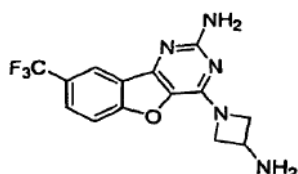
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{14}N_5F_3O$, 337,3; m/z hallada, 338,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,47 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 9,02, 1,71$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,89$ Hz, 1H), 4,54-4,43 (m, 4H), 3,57-3,39 (m, 4H).

Ejemplo 143: Sal de citrato de (S,S)-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



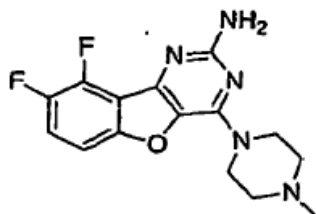
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{14}N_5F_3O$, 349,3; m/z hallada, 350,1 $[M+H]^+$. RMN 1H ($CDCl_3$): 8,35 (s, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,72, 1,31$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 5,47-5,04 (m, 1H), 4,85-4,65 (m, 2H), 3,99-3,83 (m, 1H), 3,80-3,45 (m, 1H), 3,31-3,02 (m, 2H), 2,10-1,79 (m, 2H), 1,75-1,40 (m, 3H).

Ejemplo 144: 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



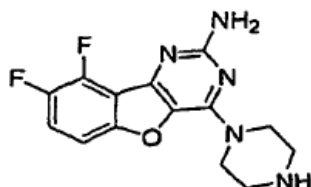
EM (ESI): masa calcd. para $C_{14}H_{12}N_5F_3O$, 323,3; m/z hallada, 324,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,43 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 8,51$ Hz, 1H), 5,00-4,87 (m, 2H), 4,71-4,52 (m, 2H), 4,48-4,38 (m, 1H).

5 Ejemplo 145: Sal de ácido trifluoroacético de 8,9-difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



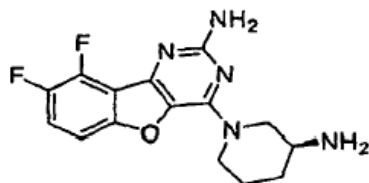
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{15}N_5F_2O$, 319,3; m/z hallada, 320,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,63-7,55 (m, 1H), 7,31-7,16 (m, 1H), 3,87-3,35 (m, 4H), 3,00 (s, 3H).

Ejemplo 146: Sal de ácido trifluoroacético de 8,9-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



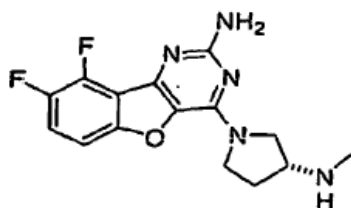
EM (ESI): masa calcd. para $C_{14}H_{13}N_5F_2O$, 305,3; m/z hallada, 306,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,61-7,52 (m, 1H), 7,25 (dt, $J = 8,99, 2,79$ Hz, 1H), 4,51-4,34 (m, 4H), 3,57-3,39 (m, 4H).

Ejemplo 147: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-4-(3-amino-piperidin-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{15}N_5F_2O$, 319,2; m/z hallada, 320,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,67-7,48 (m, 1H), 7,32-7,17 (m, 1H), 4,81-4,66 (m, 1H), 4,59-4,44 (m, 1H), 4,10-3,80 (m, 2H), 3,56 (td, $J = 11,95, 3,91$ Hz, 1H), 2,36-2,15 (m, 1H), 2,13-1,96 (m, 1H), 1,96-1,74 (m, 2H).

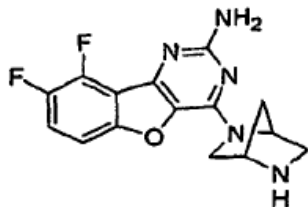
Ejemplo 148: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-8,9-difluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{15}N_5F_2O$, 319,3; m/z hallada, 320,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,66-7,45 (m, 1H),

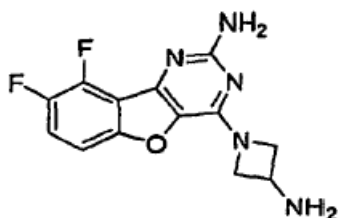
7,25 (dt, $J = 8,97, 2,77$ Hz, 1H), 4,73-3,83 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,73-2,19 (m, 2H).

Ejemplo 149: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



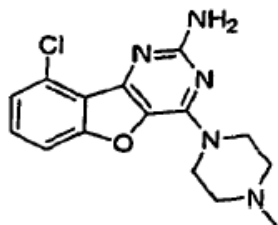
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{13}N_5F_2O$, 317,3; m/z hallada, 318,2 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,63-7,48 (m, 1H), 7,25 (dt, $J = 8,97, 2,72$ Hz, 1H), 5,84-5,33 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,60-3,81 (m, 2H), 3,85-3,37 (m, 2H), 2,54-2,11 (m, 2H).

Ejemplo 150: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-amino-azetidin-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



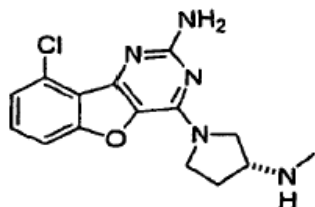
EM (ESI): masa calcd. para $C_{13}H_{11}N_5F_2O$, 291,3; m/z hallada, 292,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,67-7,46 (m, 1H), 7,25 (dt, $J = 8,97, 2,76$ Hz, 1H), 5,16-4,86 (m, 2H), 4,75-4,53 (m, 2H), 4,51-4,37 (m, 1H).

Ejemplo 151: Sal de ácido trifluoroacético de 9-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



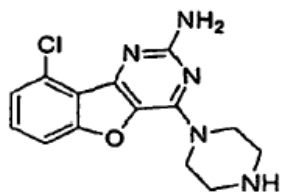
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}N_6ClO$, 317,8; m/z hallada, 318,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,74-7,58 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 3,72-3,29 (m, 4H), 2,90 (s, 3H).

Ejemplo 152: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-9-cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



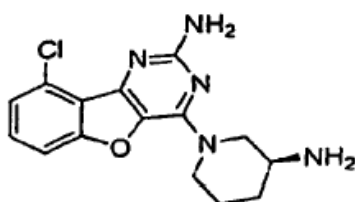
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}N_5ClO$, 317,8; m/z hallada, 318,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,86-7,75 (m, 2H), 7,69-7,59 (m, 1H), 4,72-4,35 (m, 2H), 4,33-3,95 (m, 3H), 2,93 (s, 2H).

Ejemplo 153: Sal de ácido trifluoroacético de 9-cloro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



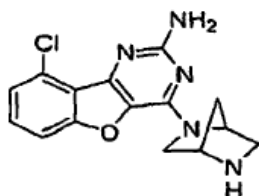
EM (ESI): masa calcd. para $C_{14}H_{14}N_5ClO$, 303,8; m/z hallada, 304,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,64-7,49 (m, 2H), 7,25 (dt, $J = 8,99, 2,79$ Hz, 1H), 4,57-4,29 (m, 4H), 3,63-3,36 (m, 4H).

Ejemplo 154: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-4-(3-amino-piperidin-1-il)-9-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



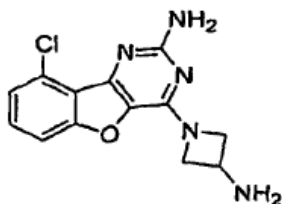
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}N_5ClO$, 317,8; m/z hallada, 318,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,80-7,69 (m, 2H), 7,64-7,51 (m, 1H), 4,65-4,51 (m, 1H), 3,97 (dd, $J = 13,53, 8,30$ Hz, 2H), 3,64-3,49 (m, 1H), 2,34-2,16 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H).

Ejemplo 155: Sal de ácido trifluoroacético de (S,S)-9-cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4,6]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



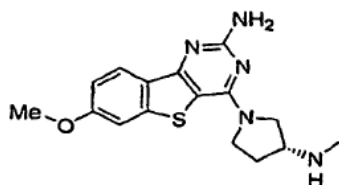
EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{14}N_5ClO$, 315,8; m/z hallada, 316,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,83-7,62 (m, 2H), 7,62-7,49 (m, 1H), 5,95-5,24 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,51-3,88 (m, 2H), 3,79-3,46 (m, 2H), 2,51-2,11 (m, 2H).

Ejemplo 156: Sal de ácido trifluoroacético de 4-(3-amino-azetidin-1-il)-9-cloro-benzo[4,5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



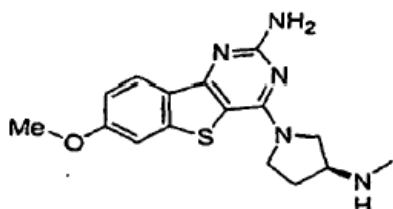
EM (ESI): masa calcd. para $C_{13}H_{12}N_5ClO$, 289,7; m/z hallada, 290,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 7,75-7,64 (m, 1H), 7,61-7,47 (m, 1H), 5,04-4,86 (m, 2H), 4,72-4,55 (m, 2H), 4,52-4,30 (m, 1H).

Ejemplo 157: Sal de ácido trifluoroacético de (R)-7-metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



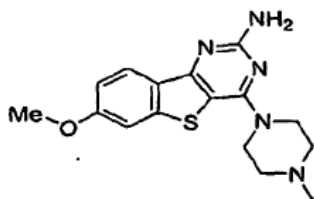
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{19}N_5OS$, 329,4; m/z hallada, 330,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,15 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,21$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,02$, 2,28 Hz, 1H), 4,38-4,12 (m, 4H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H).

Ejemplo 158: Sal de ácido trifluoroacético de (S)-7-metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



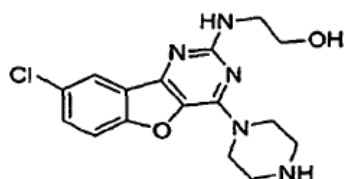
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{19}N_5OS$, 329,4; m/z hallada, 330,0 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,15 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 2,21$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 9,04$, 2,28 Hz, 1H), 4,38-4,12 (m, 4H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,69-2,56 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 1H).

Ejemplo 159: Sal de ácido trifluoroacético de 7-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina.



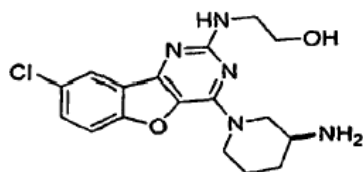
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{19}N_5OS$, 329,4; m/z hallada, 330,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,21 (d, $J = 9,01$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,20$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 9,03$, 2,27 Hz, 1H), 4,74-4,06 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,62-3,42 (m, 4H), 2,98 (s, 3H).

Ejemplo 160: 2-(8-Cloro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)-etanol.



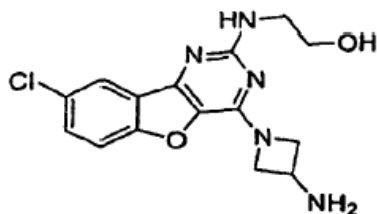
EM (ESI): masa calcd. para $C_{16}H_{18}ClN_5O_2$, 347,8; m/z hallada, 348,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,12-8,07 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 4,43-4,37 (m, 4H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,66-3,59 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 4H).

Ejemplo 161: (S)-2-[4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol



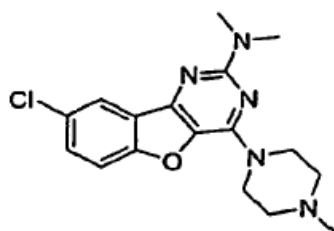
EM (ESI): masa calcd. para $C_{17}H_{20}ClN_5O_2$, 361,8; m/z hallada, 362,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,12 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 5,14-4,98 (m, 2H), 4,56-4,44 (m, 2H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,85-3,72 (m, 3H), 3,67-3,53 (m, 5H), 3,10-2,97 (m, 2H).

Ejemplo 162: 2-[4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{15}H_{16}ClN_5O_2$, 333,8; m/z hallada, 334,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,07 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 4,87-4,85 (m, 2H), 4,69-4,59 (m, 2H), 4,47-4,32 (m, 1H), 3,76 (t, $J = 5,57$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 5,57$ Hz, 2H).

Ejemplo 163: [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-dimetil-amina.



EM (ESI): masa calcd. para $C_{17}H_{20}ClN_5O_2$, 345,8; m/z hallada, 346,1 $[M+H]^+$. RMN 1H (CD_3OD): 8,28-8,27 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 3,54-3,47 (m, 4H), 3,34-3,31 (m, 9H), 3,01-2,89 (m, 4H).

Prueba biológica:

Ensayo de unión a receptor de histamina H_4 humano recombinante

Células SK-N-MC o células COS7 se transfectaron transitoriamente con pH4R y se cultivaron en placas de cultivo de tejido de 150 cm^2 . Las células se lavaron con solución salina, se rasparon con una rasqueta de células y se recogieron por centrifugación (1000 rpm, 5 min). Las membranas celulares se prepararon mediante homogeneización del sedimento de células en Tris-HCl 20 mM con un homogeneizador de tejido Polytron durante 10 s a alta velocidad. El homogeneizado se centrifugó a 1000 rpm durante 5 min a 4 °C. El sobrenadante se recogió luego y se centrifugó a 20.000 x g durante 25 min a 4 °C. El sedimento final se resuspendió en Tris-HCl 50 mM. Las membranas celulares se incubaron con 3H -histamina (5-70 nM) en presencia o ausencia de exceso de histamina (10.000 nM). La incubación se produjo a temperatura ambiente durante 45 min. Las membranas se recogieron por filtración rápida sobre filtros Whatman GF/C y se lavaron 4 veces con Tris-HCl 50 mM frío sobre hielo. Entonces, los filtros se secaron, se mezclaron con centelleante y se contaron para radiactividad. Células SK-N-MC o COS7 que expresan receptor de histamina H_4 humano se usaron para medir la afinidad de la unión de otros compuestos y su capacidad para desplazar la unión a 3H -ligando incubando la reacción anteriormente descrita en presencia de diversas concentraciones de inhibidor o compuesto que iba probarse. Para los estudios de unión por competición usando 3H -histamina se calcularon los valores de K_i , basándose en un valor de K_D experimentalmente determinado de 5 nM y una concentración de ligando de 5 nM, según Y.-C. Cheng y W.H. Prusoff (Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23):3099-3108): $K_i = (CI_{50}) / (1 + ([L]/(K_D)))$. Los resultados para los compuestos probados en este ensayo se presentan en la Tabla 1 como un promedio de los resultados obtenidos.

Tabla 1.

Ej.	K_i (nM)	Ej.	K_i (nM)
1	0,14	83	4,7
2	7,1	84	>10000
3	76	85	>10000
4	31	86	47
5	1,9	87	>10000
6	3,4	88	30
7	1,1	89	12
8	16	90	120
9	2,1	91	50
10	0,74	92	>10000
11	25	93	>10000
12	0,86	94	880
13	9,6	95	140
14	1,1	96	2,8
15	6,2	97	42

ES 2 441 958 T3

Ej.	K _i (nM)		Ej.	K _i (nM)
16	2,3		98	>10000
17	2,1		99	10
18	0,42		100	20
19	0,74		101	7,8
20	4,7		102	12
21	5,7		103	3,4
22	12		104	61
23	21		105	14
24	5,5		106	11
25	2,4		107	360
26	90		108	2,6
27	110		109	260
28	110		110	1820
29	140		111	330
30	140		112	41
31	140		113	420
32	160		114	91
33	200		115	4,3
34	240		116	68
35	380		117	930
36	680		118	200
37	790		119	350
38	>10000		120	3330
39	2,3		121	220
40	44		122	300
41	110		123	520
42	71		124	97
43	87		125	580
44	29		126	210
45	4,8		127	260
46	28		128	>10000
47	100		129	19
48	2,1		130	140
49	350		131	60
50	1,0		132	120
51	>10000		133	5,7
52	120		134	50
53	>10000		135	21
54	440		136	10
55	43		137	150
56	25		138	>10000
57	150		139	0,8
58	300		140	1,0
59	NT		141	43
60	5,2		142	13
61	33		143	270
62	880		144	>10000
63	19		145	160
64	5,0		146	1280
65	100		147	>10000
66	1,0		148	39
67	14		149	>10000
68	840		150	5380
69	15		151	74
70	18,9		152	87
71	7,8		153	1030
72	343		154	>10000
73	75		155	460
74	216		156	>10000
75	650		157	160
76	32		158	250
77	3230		159	180

Ej.	K _i (nM)		Ej.	K _i (nM)
78	22		160	>10000
79	>10000		161	>10000
80	3,6		162	>10000
81	100		163	718
82	21			

5

Aunque la invención se ha ilustrado por referencia a ejemplos, se entiende que la invención no está prevista para limitarse a la anterior descripción detallada.

10

15

20

25

30

35

40

45

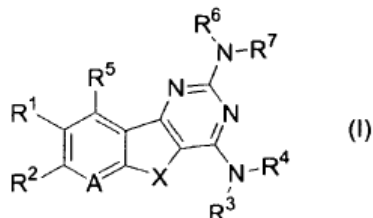
50

55

60

REIVINDICACIONES

1. Una entidad química seleccionada de los compuestos de fórmula (I):



en la que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, Cl, F, Br, metilo, etilo, metoxi, NO_2 o CF_3 ;

R^5 es H, metoxi, Cl, F, Br o CF_3 ;

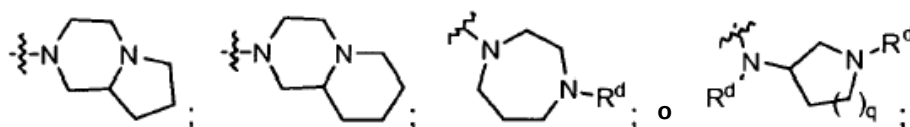
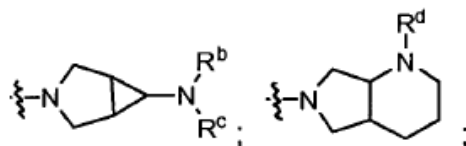
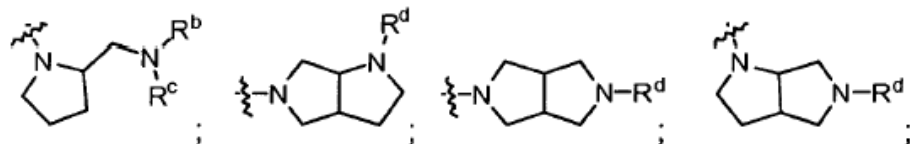
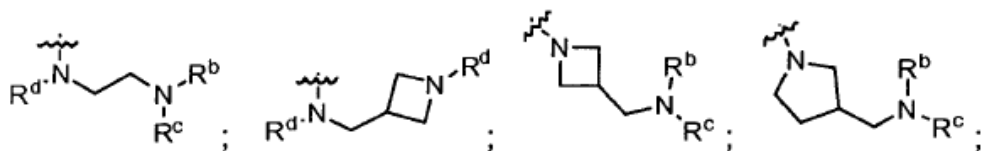
A es N o CR^a ;

en la que R^a es H o Cl;

con la condición de que al menos dos de R^1 , R^2 , R^5 y R^a sean H;

X es O o S;

$-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ es uno de los restos:



en la que q es 0 ó 1;

R^3 y R^4 se toman conjuntamente o por separado como se define por la estructura de cada uno de dichos restos;

R^b , R^c y R^d son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} ; y

cada sustituyente R^e es metilo o dos sustituyentes R^e tomados conjuntamente forman un puente de metileno o de etileno;

R^6 es H o metilo;

R^7 es H; alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{SCH}_3$ o $-\text{NH}_2$; alilo; o ciclopropilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

2. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que R^1 es H, metoxi, Cl, Br, F o CF_3 .

3. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que R^2 es H.

4. Una entidad química como se define en la reivindicación 2, en la que R^2 es H.

5. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que R^5 es H o CF_3 .

6. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que A es N.

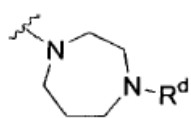
7. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que A es CR^a .

8. Una entidad química como se define en la reivindicación 7, en la que R^a es H.

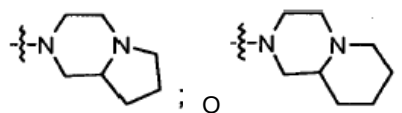
9. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que X es O.

10. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que X es S.

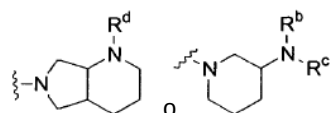
11. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que $-N(R^3)R^4$ es:



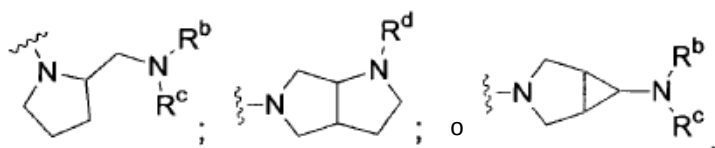
12. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que $-N(R^3)R^4$ es:



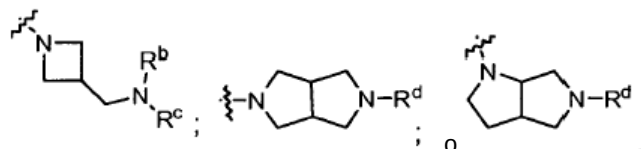
13. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que $-N(R^3)R^4$ es:



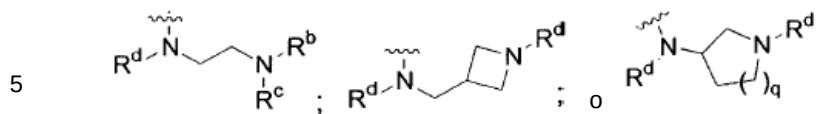
14. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que $-N(R^3)R^4$ es:



15. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que $-N(R^3)R^4$ es:



16. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que $-N(R^3)R^4$ es:



17. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que R^b , R^c y R^d son cada uno independientemente H o metilo.

18. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que R^7 es H.

19. Una entidad química como se define en la reivindicación 1, en la que R^7 es metilo, 2-hidroxietilo, 2-metanosulfaniletilo o 2-aminoetilo.

20. Una entidad química como se define en la reivindicación 1 seleccionada de:

6,8-Dicloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(4-isopropil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-[1.4]diazepan-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(4-metil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Bromo-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-[1.4]diazepan-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(Octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-6,8-Dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro- N^4 -metil- N^4 -(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 8-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
 8-Bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 7-Bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 7-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-7-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-7-Bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(6-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(2-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R,R)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R,R)-8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 N^4 -(2-Amino-etil)-8-cloro- N^4 -metil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 8-Cloro-4-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8,9-Dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Aminometil-azetidín-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-8-Metoxi-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Cloro-4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 N^4 -Azetidín-3-ilmetil-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 N^4 -(2-Amino-etil)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;

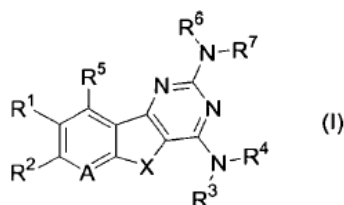
(S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-4-(Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-2-[8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 (S,S)-2-[8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 2-[8-Cloro-4-(4-metil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-9-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. Una entidad química seleccionada de:

4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6,8-dicloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-6,8-Dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
 (S)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-7-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-7-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-etilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-dicloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8,9-Dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-9-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-3-Cloro-8-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
 N⁴-Azetidín-3-il-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 2-[8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-9-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-9-fluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8,9-Difluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

(R)-9-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-9-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-7-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-2-[4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 2-[4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 y sales de los mismos.

22. Una composición farmacéutica para tratar inflamación debida a una cualquiera de una pluralidad de afecciones tales como alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, prurito, piel pruriginosa, dermatitis atópica, urticaria (ronchas), inflamación ocular, inflamación ocular posquirúrgica, conjuntivitis, xeroftalmía, pólipos nasales, rinitis alérgica, picor nasal, esclerodermia, enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus inmunomediada (también conocida como tipo 1) y lupus, miastenia grave, neuropatías autoinmunes, Guillain-Barre, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípidos, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis y orquitis autoinmune, enfermedad autoinmunitaria de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante y síndrome de Sjogren, que comprende una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada de compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I):



en la que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, Cl, F, Br, metilo, etilo, metoxi, NO_2 o CF_3 ;

R^5 es H, metoxi, Cl, F, Br o CF_3 ;

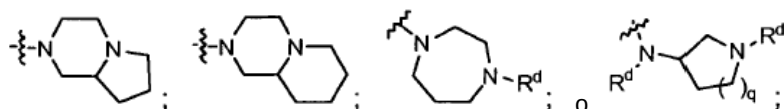
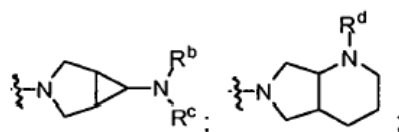
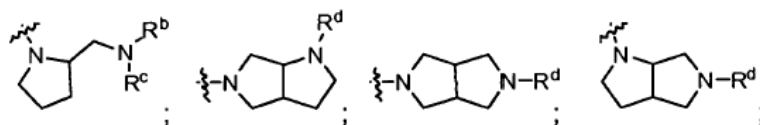
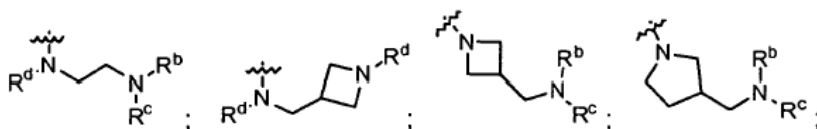
A es N o CR^a ;

en la que R^a es H o Cl;

con la condición de que al menos dos de R^1 , R^2 , R^5 y R^a sean H;

X es O o S;

$-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ es uno de los restos:



en la que q es 0 ó 1;

R³ y R⁴ se toman conjuntamente o por separado como se define por la estructura de cada uno de dichos restos;

R^b, R^c y R^d son cada uno independientemente H o alquilo C₁₋₃; y

5 cada sustituyente R^e es metilo o dos sustituyentes R^e tomados conjuntamente forman un puente de metileno o de etileno;

R⁶ es H o metilo;

R⁷ es H; alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con -OH, -SCH₃ o -NH₂; alilo; o ciclopropilo.

10 23. Una composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que dicha entidad química está seleccionada de:

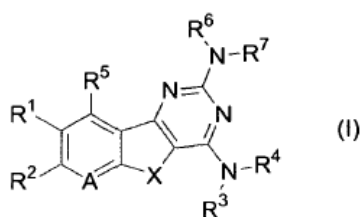
- 6,8-Dicloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(4-isopropil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-[1.4]diazepan-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 15 8-Cloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(4-metil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Bromo-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 20 (S)-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-[1.4]diazepan-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 25 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(Octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-6,8-Dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 30 8-Fluoro-N⁴-metil-N⁴-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 8-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
 8-Bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 7-Bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 35 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 7-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-7-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 40 (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-7-Bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(6-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 45 (R)-4-(2-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R,R)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R,R)-8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 50 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 N⁴-(2-Amino-etil)-8-cloro-N⁴-metil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 8-Cloro-4-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 55 (S,S)-8,9-Dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Aminometil-azetidín-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-8-Metoxi-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Cloro-4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 N⁴-Azetidín-3-ilmetil-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 60 N⁴-Azetidín-3-il-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-4-(Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-2-[8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 2-[8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 65 2-[8-Cloro-4-(4-metil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

(S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-9-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 24. Una composición farmacéutica para tratar inflamación debida a una cualquiera de una pluralidad de afecciones tales como alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, prurito, piel pruriginosa, dermatitis atópica, urticaria (ronchas), inflamación ocular, inflamación ocular posquirúrgica, conjuntivitis, xeroftalmía, pólipos nasales, rinitis alérgica, picor nasal, esclerodermia, enfermedades tiroideas
- 10 autoinmunes, diabetes mellitus inmunomediada (también conocida como tipo 1) y lupus, miastenia grave, neuropatías autoinmunes, Guillain-Barre, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípidos, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis y orquitis autoinmune, enfermedad autoinmunitaria de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis,
- 15 espondiloartropatías, espondilitis anquilosante y síndrome de Sjogren, que comprende una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada de:
- 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6,8-dicloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-6,8-Dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 20 8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 25 (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 30 (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
- 35 (S)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 40 (S)-7-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-7-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 45 (S)-8-Cloro-4-(3-etilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 50 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-dicloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8,9-Dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 55 (R)-9-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-3-Cloro-8-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
- 60 N⁴-Azetidín-3-il-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 2-[8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-9-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-9-fluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 65 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8,9-Difluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-9-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-9-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-7-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-2-[4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 2-[4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 y sales de los mismos.

25. Al menos una entidad química seleccionada de compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I):



en la que

R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, Cl, F, Br, metilo, etilo, metoxi, NO_2 o CF_3 ;

R^5 es H, metoxi, Cl, F, Br o CF_3 ;

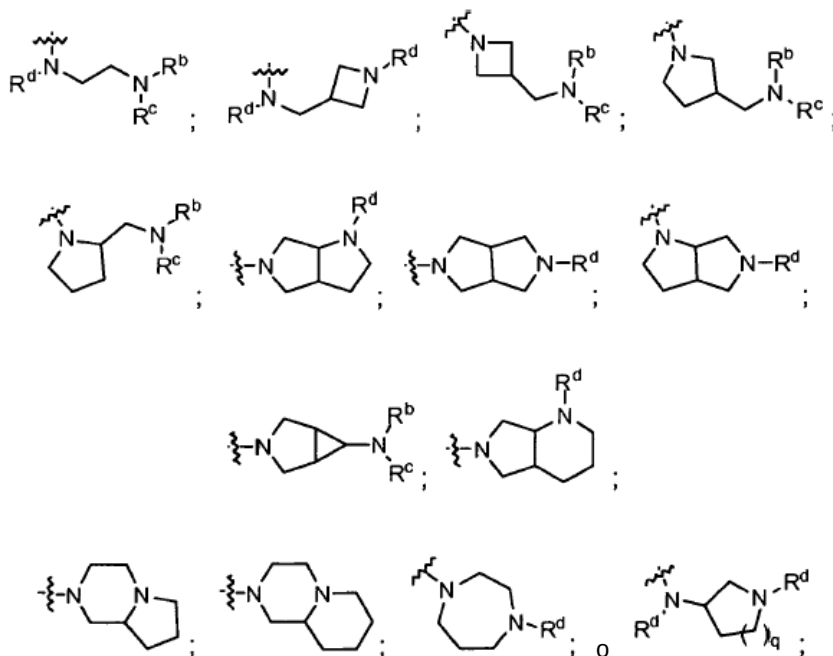
A es N o CR^a ;

en la que R^a es H o Cl;

con la condición de que al menos dos de R^1 , R^2 , R^5 y R^a sean H;

X es O o S;

$-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ es uno de los restos:



en la que q es 0 ó 1;

R^3 y R^4 se toman conjuntamente o por separado como se define por la estructura de cada uno de dichos restos;

R^b , R^c y R^d son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} ; y

cada sustituyente R^e es metilo o dos sustituyentes R^e tomados conjuntamente forman un puente de metileno o de etileno;

R^6 es H o metilo;

R^7 es H; alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con $-\text{OH}$, $-\text{SCH}_3$ o $-\text{NH}_2$; alilo; o ciclopropilo;

para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o diagnosticado con inflamación debida a una cualquiera de una pluralidad de afecciones tales como alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, prurito, piel pruriginosa, dermatitis atópica, urticaria (ronchas), inflamación ocular, inflamación ocular posquirúrgica, conjuntivitis, xeroftalmía, pólipos nasales, rinitis alérgica, picor nasal, esclerodermia, enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus inmunomediada (también conocida como tipo 1) y lupus, miastenia grave, neuropatías autoinmunes, Guillain-Barre, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípidos, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis y orquitis autoinmune, enfermedad autoinmunitaria de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante y síndrome de Sjogren.

26. La entidad química para su uso según la reivindicación 25, en la que dicha entidad química está seleccionada de:

6,8-Dicloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(4-isopropil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-[1.4]diazepan-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(4-metil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Bromo-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-[1.4]diazepan-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(Octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-6,8-Dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-N⁴-metil-N⁴-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 8-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
 8-Bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 7-Bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 7-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-7-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-7-Bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(6-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(2-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R,R)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R,R)-8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 N⁴-(2-Amino-etil)-8-cloro-N⁴-metil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 8-Cloro-4-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8,9-Dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Aminometil-azetidín-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-8-Metoxi-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Cloro-4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 N⁴-Azetidín-3-ilmetil-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(2-Amino-etil)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-4-(Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

(cis)-2-[8-Cloro-4-(octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 (S,S)-2-[8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 2-[8-Cloro-4-(4-metil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 5 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-9-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 27. La entidad química seleccionada de:

4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6,8-dicloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-6,8-Dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 15 8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 20 (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 25 (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
 30 (S)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 35 (S)-7-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-7-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 40 (S)-8-Cloro-4-(3-etilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 45 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-dicloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8,9-Dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 50 (R)-9-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-3-Cloro-8-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
 55 N⁴-Azetidín-3-il-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 2-[8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-9-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-9-fluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 60 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8,9-Difluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 65 4-(3-Amino-azetidín-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-9-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

(S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

4-(3-Amino-azetidin-1-il)-9-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

(R)-7-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

(S)-7-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

5 (S)-2-[4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;

2-[4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;

y sales de los mismos para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o diagnosticado con inflamación debida a una cualquiera de una pluralidad de afecciones tales como alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, prurito, piel pruriginosa, dermatitis atópica, urticaria (ronchas), inflamación ocular, inflamación ocular posquirúrgica, conjuntivitis, xeroftalmía, pólipos nasales, rinitis alérgica, picor nasal, esclerodermia, enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus inmunomediada (también conocida como tipo 1) y lupus, miastenia grave, neuropatías autoinmunes, Guillain-Barre, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípidos, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis y orquitis autoinmune, enfermedad autoinmunitaria de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías tales como espondilitis anquilosante y síndrome de Sjogren.

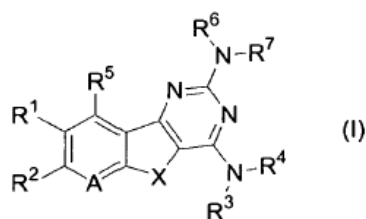
20 28. La entidad química para su uso según la reivindicación 25, en la que la enfermedad, trastorno o afección médica es inflamación.

25 29. La entidad química para su uso según la reivindicación 25, en la que la enfermedad, trastorno o afección médica está seleccionado del grupo que consiste en: trastornos inflamatorios, trastornos alérgicos, trastornos dermatológicos, enfermedad autoinmunitaria, trastornos linfáticos y trastornos de inmunodeficiencia.

30 30. La entidad química para su uso según la reivindicación 25, en la que la enfermedad, trastorno o afección médica está seleccionado de: alergia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, prurito, piel pruriginosa, dermatitis atópica, urticaria, ronchas, inflamación ocular, conjuntivitis, xeroftalmía, pólipos nasales, rinitis alérgica, picor nasal, esclerodermia, enfermedades tiroideas autoinmunes, diabetes mellitus inmunomediada, lupus, miastenia grave, neuropatías autoinmunes, Guillain-Barré, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípidos, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, orquitis autoinmune, enfermedad autoinmunitaria de la glándula suprarrenal, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías, espondilitis anquilosante y síndrome de Sjogren.

40 31. La entidad química para su uso según la reivindicación 25, en la que la enfermedad, trastorno o afección médica está seleccionado del grupo que consiste en: alergia, asma, enfermedades autoinmunitarias y prurito.

45 32. Un procedimiento para modular la actividad de receptores de histamina H₄, en el que el procedimiento no es un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia y procedimientos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal, que comprende exponer el receptor de histamina H₄ a una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada de los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I):



en la que

R¹ y R² son cada uno independientemente H, Cl, F, Br, metilo, etilo, metoxi, NO₂ o CF₃;

R⁵ es H, metoxi, Cl, F, Br o CF₃;

60 A es N o CR^a;

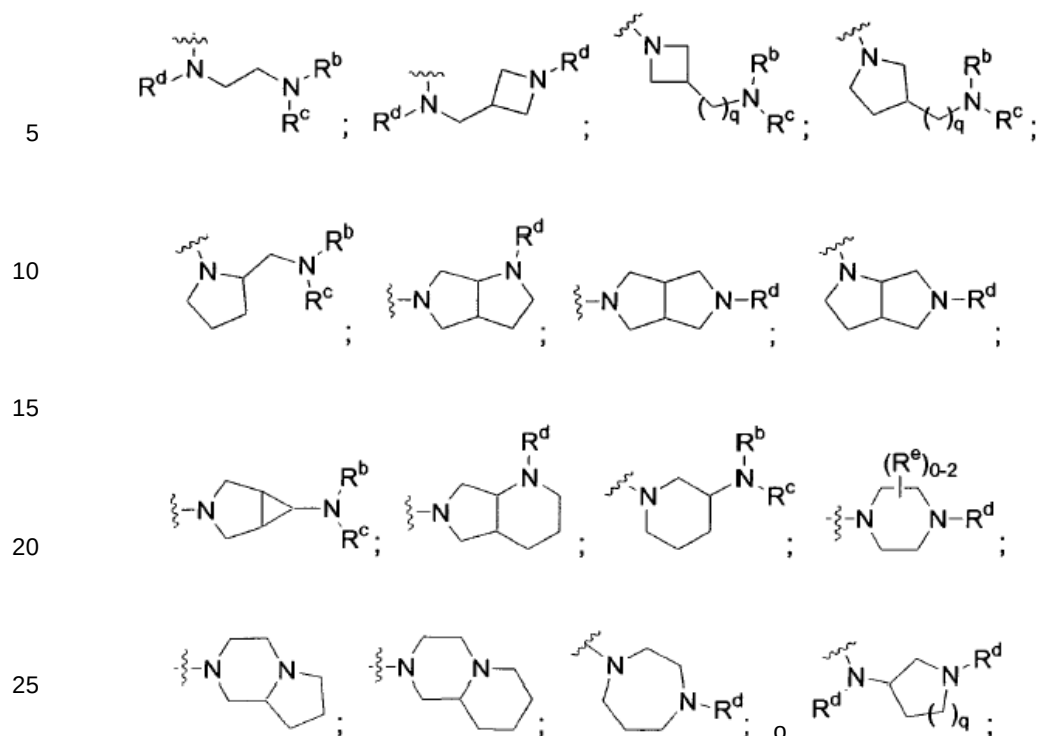
en la que R^a es H o Cl;

con la condición de que al menos dos de R¹, R², R⁵ y R^a sean H;

X es O o S;

-N(R³)R⁴ es uno de los restos:

65



en la que q es 0 ó 1;

R^3 y R^4 se toman conjuntamente o por separado como se define por la estructura de cada uno de dichos restos;

R^b , R^c y R^d son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} ; y

cada sustituyente R^e es metilo o dos sustituyentes R^e tomados conjuntamente forman un puente de metileno o de etileno;

R^6 es H o metilo;

R^7 es H; alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con -OH, -SCH₃ o -NH₂; alilo; o ciclopropilo.

33. Un procedimiento según la reivindicación 32, en el que dicha al menos una entidad química es al menos una de:

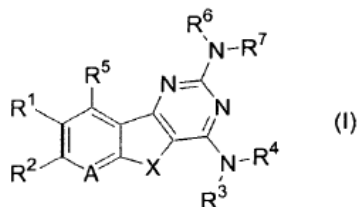
- 8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 6,8-Dicloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 8-Cloro-4-(4-isopropil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-6,8-dicloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (R)-6,8-Dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 8-Cloro-4-[1.4]diazepan-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 8-Cloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 8-Cloro-4-(4-metil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 8-Cloro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 8-Cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 8-Bromo-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (R)-4-(3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 4-Piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (R)-8-Cloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (S)-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- (R)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
- 4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

- (R)-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-[1.4]diazepan-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 5 8-Cloro-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-(3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(Octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 6,8-Dicloro-4-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-6,8-Dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 10 (R)-8-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-N⁴-metil-N⁴-(1-metil-pirrolidin-3-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 (R)-8-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
 8-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
 15 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 7-Bromo-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 20 (S,S)-8-Bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Bromo-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 25 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 7-Bromo-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-7-Bromo-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(Octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-7-trifluorometil-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 30 7-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-7-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-7-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 7-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 35 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 40 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Fluoro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-etilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 45 (S)-8-Cloro-4-(3-metilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(3-dimetilamino-piperidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-7-Bromo-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(6-Amino-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 50 (R)-4-(2-Aminometil-pirrolidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R,R)-8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R,R)-8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 55 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 9-Metoxi-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 9-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 60 8-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-Piperazin-1-il-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-dicloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 65 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-9-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-8-Cloro-4-(hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;

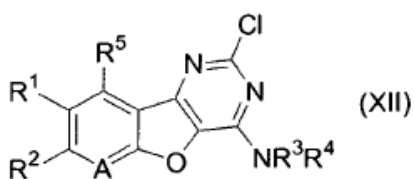
- N⁴-(2-Amino-etil)-8-cloro-N⁴-metil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 8-Cloro-4-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8,9-Dicloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8,9-Dicloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 5 (R)-9-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8,9-Dicloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Aminometil-azetidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8,9-Dicloro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 10 (cis)-8-Metoxi-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-8-Cloro-4-(5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-3-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-9-oxa-1,5,7-triaza-fluoren-6-ilamina;
 15 N⁴-Azetidin-3-ilmetil-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-Azetidin-3-il-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 N⁴-(2-Amino-etil)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2,4-diamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (cis)-4-(Hexahidro-pirrol[3,4-b]pirrol-5-il)-8-metoxi-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 20 2-[8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 2-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 (cis)-2-[8-Cloro-4-(octahidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 2-[8-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-ciclopropil-amina;
 25 [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-isobutil-amina;
 Alil-[8-cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-amina;
 N¹-[8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-propano-1,3-diamina;
 [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-(2-metilsulfanil-etil)-amina;
 [8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-metil-amina;
 30 (S,S)-2-[8-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 2-[8-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 2-[8-Cloro-4-(4-metil-[1.4]diazepan-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 8-Cloro-4-(3,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 35 (2S,5R)-8-Cloro-4-(2,5-dimetil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(2-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(2-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-8-Cloro-4-(5-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8-Cloro-4-(5-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 40 9-Fluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-9-Fluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 9-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-9-fluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(4-Metil-piperazin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 45 (R)-4-(3-Metilamino-pirrolidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-Piperazin-1-il-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8-trifluorometil-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 50 8,9-Difluoro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 8,9-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-8,9-Difluoro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S,S)-4-(2,5-Diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 55 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8,9-difluoro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 9-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-9-Cloro-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 9-Cloro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-4-(3-Amino-piperidin-1-il)-9-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 60 (S,S)-9-Cloro-4-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 4-(3-Amino-azetidin-1-il)-9-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (R)-7-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 (S)-7-Metoxi-4-(3-metilamino-pirrolidin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 7-Metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]tieno[3,2-d]pirimidin-2-ilamina;
 65 (S)-2-[4-(3-Amino-piperidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
 2-(8-Cloro-4-piperazin-1-il-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino)-etanol;

2-[4-(3-Amino-azetidin-1-il)-8-cloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-ilamino]-etanol;
[8-Cloro-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidin-2-il]-dimetil-amina;
y sales de los mismos.

34. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII):



con una amina de fórmula $\text{HN}(\text{R}^6)\text{R}^7$ para formar un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, Cl, F, metilo, etilo, metoxi, NO_2 o CF_3 ;

R^5 es H, metoxi, Cl, F o CF_3 ;

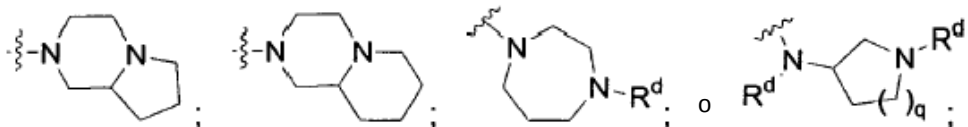
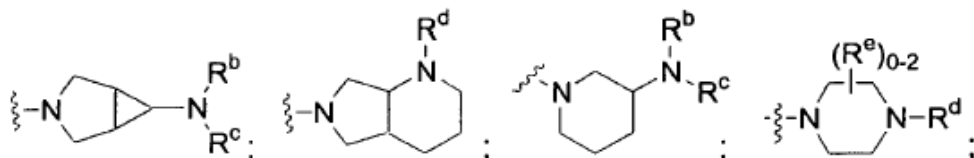
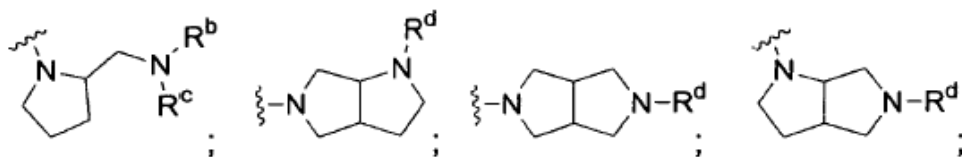
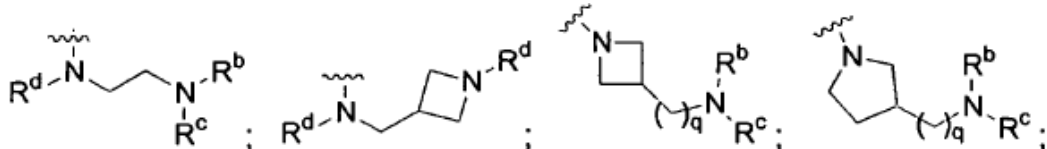
A es CR^a ;

en la que R^a es H o Cl;

con la condición de que al menos dos de R^1 , R^2 , R^5 y R^a sean H;

X es O;

$-\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ es uno de los restos:



en la que q es 0 ó 1;

R^3 y R^4 se toman conjuntamente o por separado como se define por la estructura de cada uno de dichos restos;

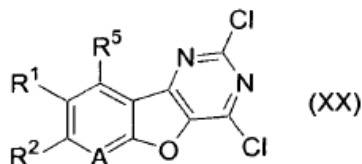
R^b , R^c y R^d son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-3} ; y

cada sustituyente R^e es metilo o dos sustituyentes R^e tomados conjuntamente forman un puente de metileno o de etileno;

R^6 es H o metilo;

R^7 es H; alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con -OH, -SCH₃ o -NH₂; alilo; o ciclopropilo.

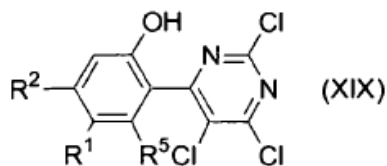
35. Un procedimiento según la reivindicación 34, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XX):



con una amina de fórmula $HN(R^3)R^4$ para formar un compuesto de fórmula (XII).

36. Un procedimiento según la reivindicación 35, en el que el compuesto de fórmula (XX) es 2,4,8-tricloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidina.

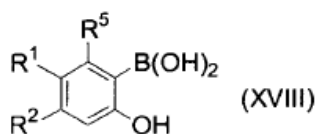
37. Un procedimiento según la reivindicación 34, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIX):



en presencia de un catalizador de cobre (I) para formar un compuesto de fórmula (XX).

38. Un procedimiento según la reivindicación 37, en el que el compuesto de fórmula (XX) es 2,4,8-tricloro-benzo[4.5]furo[3,2-d]pirimidina.

39. Un procedimiento según la reivindicación 34, que comprende además hacer reaccionar 2,4,5,6-tetracloropirimidina con un ácido borónico de fórmula (XVIII), o un derivado protegido del mismo:



en presencia de un catalizador de paladio, para formar un compuesto de fórmula (XIX).

40. Un procedimiento según la reivindicación 39, en el que el ácido borónico de fórmula (XVIII), o un derivado protegido del mismo, es ácido 5-cloro-2-metoxi-fenilborónico.